DIE MEDIZINISCHE WELT

Ärztliche Wochenschrift begründet von Franz Volhard

Schriftleitung: Doz. Dr. E. Volhard · Doz. Dr. P. Matis · Dr. F. Knüchel

F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart

Sonderdruck Mai 1964 · Nr. 21/22

Medizinische
Habilitationsschrift
Erlangen-Nürnberg

Die Charakterisierung pathologischer Serumveränderungen durch das Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidpherogramm

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Priv.-Doz. Dr. G. Berg

Die elektrophoretische Fraktionierung der Serumproteine stellt eine Standardmethode der Eiweißanalyse dar. Sie gestattet eine quantitative Beurteilung der Proteinfraktionen, die bei krankhaften Prozessen mannigfache Veränderungen erfahren. Diese Veränderungen sind diagnostisch verwertbar. Zwar lassen sich hieraus nur in wenigen Fällen Schlüsse auf die eigentliche Krankheitsursache ziehen, sie ermöglichen aber bei wiederholter Analyse eine zuverlässige Beurteilung des Krankheitsverlaufes, der darüber hinaus durch das Pherogramm objektiviert wird.

Für Literaturangaben:

Med. Welt 1964: Nr. 21/22

1963

1063 # 26

Diese Methode der Eiweißanalyse ist in den letzten Jahren vielfach ausgebaut worden. Die Immunelektrophorese (33), die auf der kombinierten Anwendung von Elektrophorese im Agar-Gel mit nachfolgender Präzipitation durch ein Anti-Human-Serum beruht, ermöglicht eine noch weitergehende Fraktionierung des Serums und hat dadurch unsere Kenntnisse über die Natur der Serumproteine ergänzt. Durch Anwendung zusätzlicher Färbeverfahren nach elektrophoretischer Trennung auf Papier können weitere wesentliche Serumbestandteile erfaßt werden, vor allem die Kohlenhydrat- und Lipidanteile. 1954 haben Wunderly und Piller (107) darauf hingewiesen, daß durch eine „Triasfärbung" (Protein-, Kohlenhydrat-, Lipid-Färbung) eine bessere Charakterisierung des Serums und neue wichtige Erkenntnisse über das Wesen der Serumfraktionen und ihrer Änderungen unter pathologischen Bedingungen zu erwarten seien.

Trotz dieser vielversprechenden Aspekte sind nur vereinzelt Befunde über das Verhalten der Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteile der Serumfraktionen mitgeteilt worden. Die Ursachen hierfür sind vor allem in methodischen Schwierigkeiten zu suchen.

Die Analyse der Kohlenhydrat- und Lipidanteile ist erheblich aufwendiger als die der Proteine. Abgesehen davon, daß jede Analyse dreifach vorzunehmen ist, sind die Arbeitsvorgänge für eine spezifische Färbung sehr viel komplizierter und zeitraubender.

Der Gehalt an Kohlenhydraten und Lipiden ist im Vergleich zum Proteinanteil sehr viel geringer. Um eine für die Auswertung ausreichende Anfärbung zu erzielen, müssen größere Serummengen als sonst üblich getrennt werden. Bei Verwendung der Standardmethode ist das Fraktionierungsergebnis infolge der begrenzten Kapazität des Papiers mangelhaft. Das gilt besonders für die Lipide, so daß für ihre Darstellung eine andere Methode verwendet werden muß. Am besten eignet sich hierzu die Stärkeelektrophorese, die eine besondere Technik erfordert.

Besondere Schwierigkeiten bereitet die Beurteilung der Befunde. Vielfach werden die Serumproteinverände-

UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

rungen in bestimmte „Typen" eingeteilt, wobei die Verschiebungen einer oder mehrerer Serumfraktionen das charakteristische Merkmal darstellen. Eine objektive Beurteilung auf diese Weise ist deshalb nicht möglich, weil es nicht gelingt, diese Typen zahlenmäßig zu definieren. Vorteilhafter ist es dagegen, die Befunde gleicher Krankheitsgruppen zusammenzufassen und sie mit denen klinisch Gesunder zu vergleichen, wobei das Gewicht auf den zahlenmäßig faßbaren Abweichungen der Fraktionen und der darin enthaltenen Komponenten liegt.

Davon abgesehen, bietet die vergleichende Analyse von Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidfraktionen besondere Probleme. Von den Glykoproteiden und Lipoproteiden des Serums, die mit dieser Analyse erfaßt werden, ist nur wenig bekannt und es liegen nur vereinzelt Daten über den Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteil einiger isolierter Serumfraktionen auf Grund chemischer Analysen vor. Zusammenfassende Literatur bei Lindgren und Nichols (59), Winzler (105), Pendl und Felix (71), Blix und Gardell (20), Schulze und Heide (98). Diese Ergebnisse stimmen prinzipiell mit den elektrophoretisch ermittelten Werten überein. Weiterhin lassen sich mit Hilfe statistischer Methoden die Beziehungen zwischen den einzelnen Serumkomponenten untersuchen, um Aufschluß über den Glykoproteid- und Lipoproteidanteil der Fraktionen zu erhalten. Auch diese Ergebnisse (8, 12) entsprechen den oben ermittelten Befunden chemischer Analysen über den Glykoproteid- und Lipoproteidgehalt der Serumfraktionen, so daß die elektrophoretische Bestimmung der Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteile sowie eine entsprechende Auswertung der Befunde alle Voraussetzungen erfüllt, pathologische Veränderungen der Serumfraktionen zu analysieren.

Unter diesen Voraussetzungen wurden für die nachfolgend mitgeteilten Untersuchungen geeignete Methoden ausgewählt und vor allem die Verfahren zur Bestimmung der Serumlipide weiter entwickelt und verbessert. Die Untersuchungsergebnisse wurden durch Anwendung statistischer Methoden bei ihrer Auswertung fundiert, wobei neben einer Ab-

grenzung pathologischer Befunde auch darauf Wert gelegt wurde, die wechselseitigen Beziehungen zwischen den Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteilen der Serumfraktionen bei verschiedenen Krankheitsgruppen herauszuarbeiten.

Methodik:

1. Die Papierelektrophorese. Die papierelektrophoretische Analyse des Serums wurde mit der von Grassmann und Hannig (34, 36, 39) angegebenen Methode vorgenommen. Die spezielle Technik dieser Methode ist unter Berücksichtigung der Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidfärbung bei Berg u. Mitarb. (14) sowie bei Scheiffarth, Berg und Götz (90) ausführlich dargestellt.

2. Die Dünnschichtelektrophorese auf Stärke. Die elektrophoretische Serumfraktionierung auf Stärke ist vor allem für präparative Trennungen entwickelt und verwendet worden [Berg und Mitarb. (17), Dietrich (27), Kunkel und Slater (55)]. Sie gestattet die Fraktionierung größerer Mengen und ermöglicht damit auch die Erfassung der in manchen Serumfraktionen nur in geringer Menge vorhandenen Lipide. Da der Adsorptionseffekt der Stärke sehr gering ist, tritt hierbei im Gegensatz zum Papier keine nennenswerte Schleppenbildung auf, die durch adsorbierte Neutralfette hervorgerufen wird. Mit dieser Methode können daher die Fraktionen ermittelt werden, die das Neutralfett nur in lockerer Bindung transportieren (10, 56, 96).

Für die Bestimmung der in den Serumfraktionen enthaltenen Lipide ist die Methode der präparativen Trennung auf Stärke soweit abgeändert worden, daß sie ohne größeren Aufwand routinemäßige Analysen ermöglicht [Berg (9)]. Hierzu werden 0,5 ml Serum in einer Stärkeschicht von ca. 1—2 mm Dicke auf einer 4 cm breiten Bahn bei 110 V bis zu einer Auftrennstrecke von ca. 15 cm getrennt.

Danach wird ein trockener Filterpapierstreifen, wie er für die Elektrophorese benutzt wird, auf die Stärkeplatte aufgepreßt, so daß das Serum in den Papierstreifen

hineindiffundiert und darauf wie üblich angefärbt werden kann. Infolge der längeren Trennstrecke sind die Fraktionen gut voneinander abgegrenzt, und es befindet sich nun mehr Serum auf dem Streifen, als sonst bei der papierelektrophoretischen Trennung aufgetragen werden kann. Durch nachfolgende Proteinfärbung eines Teiles des Papierstreifens kann die Zuordnung der Lipidfraktionen zu den Proteinbanden erfolgen. Obwohl durch die Anfärbung mit Sudanschwarz B eine quantitative Erfassung der Lipide nicht möglich ist, stellt diese Methode das zur Zeit beste Verfahren dar, die Lipide der Serumfraktionen routinemäßig zu bestimmen. Ihre Brauchbarkeit für klinische Belange ist inzwischen unter Beweis gestellt worden [Berg (12)].

3. Die immunologische Differenzierung von Serumfraktionen. Auch für die immunologische Differenzierung, insbesondere der Serumlipoproteide, ist die Dünnschichtelektrophorese auf Stärke wertvoll. Mit der Immunoelektrophorese stellen sich infolge der besonderen Eigenschaften des Agar-Gels die Lipidanteile ganz anders dar. Für vergleichende Untersuchungen der Protein- und Lipidanteile ist deshalb eine Methode vorteilhaft, die auch vergleichende Ergebnisse liefert. Hierzu hat sich die Serumfraktionierung mit der Dünnschichtelektrophorese bewährt. Der von der Stärkeplatte angefertigte Papierabdruck wird auf eine Agar-Platte übertragen, so daß die getrennten Serumproteine in das Agar-Gel hineindiffundieren und anschließend durch ein Immunserum, das in eine etwa 1 cm vom Streifen entfernt ausgehobene Rinne eingebracht wird, in typischer Weise präzipitiert werden. Die so erhaltenen Befunde gestatten einen direkten Vergleich mit dem normalen Pherogramm (17).

Auswertung des klinischen Materials

1. Die Bezugswerte (Normalwerte). Bei der Auswertung von Pherogrammen sind einige Grundsätze zu beachten. Die Werte für die Serumfraktionen werden meist in relativen Prozenten (rel.%) angegeben. Im vorliegen-

den Zusammenhang wurde auf die Angabe der Absolutwerte für die Proteinanteile verzichtet, weil aus den bereits angeführten Gründen entsprechende Werte für die Kohlenhydrat- und Lipidanteile nicht festzulegen sind. Diese Werte stellen das Ergebnis zahlreicher Arbeitsvorgänge dar, die zu methodisch bedingten Schwankungen führen. Hinzu kommt, daß das Untersuchungsgut auch bei klinisch Gesunden und Kranken mit der gleichen Diagnose sehr inhomogen ist. Alter, Geschlecht, nicht erkannte Krankheiten bei Gesunden sowie Zeitpunkt der Untersuchung während eines Krankheitsablaufes und Schwere der Erkrankung stellen nur einige dieser Faktoren dar. Als normale Bezugswerte wurden für die vorliegenden Untersuchungen die Mittelwerte von klinisch Gesunden aller Altersklassen und beiderlei Geschlechts zu Grunde gelegt. Bei bekannter Methodik und berücksichtigter Streuung für die eigene Untersuchungstechnik [Berg (14), Berg, Scheiffarth, Götz (90)] ergeben sich für die Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteile der Serumfraktionen die bereits früher mitgeteilten Bezugswerte, die auch für die vorliegenden Untersuchungen verwendet wurden. Diese Normalwerte gelten streng genommen nur für das eigene Laboratorium, immerhin stimmen Ergebnisse verschiedener Untersucher, soweit sie nach diesen Grundsätzen festgelegt worden sind, verhältnismäßig gut überein (1, 29, 61, 76, 84, 106).

2. Die Auswahl des Krankengutes. Die praktische Erfahrung hat gezeigt, daß sich die elektrophoretisch faßbaren pathologischen Serumveränderungen auf gewisse Grundformen zurückführen lassen (1, 14, 28, 79, 90, 106). Dieser Einteilung folgen die meisten Autoren bei der Klassifizierung von Dysproteinämien, wie sie im Verlaufe pathologischer Prozesse auftreten können. Diese Gruppen umfassen

1. die Auswirkungen allgemeiner Entzündungsreaktionen;
2. die Auswirkung maligner Prozesse;
3. die Erkrankung der Leber;
4. das nephrotische Syndrom;

5. die Hyperproteinämien, das multiple Myelom und die Makroglobulinämien;
6. die Defektdysproteinämien.

Für die vorliegende Untersuchung wurde die gleiche Einteilung gewählt und die einzelnen Befunde in entsprechende Gruppen zusammengefaßt.

Die Einordnung der Fälle in die betreffenden Gruppen wurde auf Grund der klinischen Diagnose vorgenommen. Hierzu wurde der klinische Befund und der Krankheitsverlauf, das Ergebnis der Laboratoriumsuntersuchungen, der Funktionsprüfungen einzelner Organe, die Resultate endoskopischer Untersuchungen sowie die Röntgenbefunde, zytologische und histologische Befunde — um nur die wichtigsten diagnostischen Methoden anzuführen — verwertet.

In der Gruppe Auswirkungen allgemeiner Entzündungsreaktionen sind verschiedene Krankheiten zusammengefaßt, deren Hauptmerkmal der entzündliche Prozeß ist. Die Auswirkungen der Entzündung auf das Serum sind außerordentlich gleichförmig und unabhängig von der Krankheitsursache, so daß eine Unterteilung der Gruppe nicht notwendig ist. Auf eine Trennung in akut und chronisch entzündliche Erkrankungen wurde im vorliegenden Zusammenhang verzichtet, da sich gezeigt hatte, daß eine Abgrenzung der bei akut entzündlichen Prozessen auftretenden Pherogrammbefunde von denen mit chronischem Verlauf nicht möglich ist. In jedem Falle ist die Albuminfraktion vermindert, während alle Globulinfraktionen erhöht sind. Zwar findet man bei akuten Entzündungsprozessen häufig eine relativ stärkere Zunahme der α-, bei chronischen dagegen der γ-Globuline, jedoch lassen sich bei der Art des hier benutzten Auswerteverfahrens derartige Veränderungen nicht erfassen. Aus diesem Grunde werden die Ergebnisse durch charakteristische Einzelbeispiele ergänzt.

Die Gruppe Auswirkungen maligner Prozesse zeigt praktisch die gleichen Veränderungen der Serumfraktionen, wie sie bei entzündlichen Vorgängen

gefunden werden. Auch für diese Gruppe gilt, daß die Serumveränderungen unabhängig von der Art der Grundkrankheit und der Organlokalisation auftreten. Hervorzuheben ist lediglich, daß pathologische Pherogrammbefunde erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium anzutreffen sind. Das ausgewählte kasuistische Material besteht hauptsächlich aus derartigen Fällen.

Die Gruppe der Lebererkrankungen umfaßt Fälle von akuter und chronischer Hepatitis sowie Leberzirrhose. Eine Einteilung in diese Gruppen wurde vor allem aus praktischen Erwägungen vorgenommen. In vielen Fällen entwickelt sich aus einer Hepatitis eine chronische Hepatitis und geht schließlich in eine Zirrhose über. Diese Entwicklung kann viele Jahre beanspruchen, so daß ein größeres Material durch Verlaufsuntersuchungen kaum zu gewinnen ist. Dagegen bietet sich hier auf Grund von Querschnittsuntersuchungen die Möglichkeit, Veränderungen der Serumfraktionen einzelner Krankheitsstadien zu erfassen. Da diese Einteilung auch die Schwere der Organerkrankung berücksichtigt, so sind hier die Voraussetzungen für eine erschöpfende Beurteilung gegeben.

Diese Gruppe der Lebererkrankungen wurde durch Fälle von Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege ergänzt. Sie werden deshalb hier mit angeführt, weil sie einerseits differentialdiagnostisch oft schwer von Erkrankungen der Leber abzugrenzen sind und in vielen Fällen das gemeinsame Leitsymptom des Ikterus bieten, andererseits aber auch infolge der unmittelbaren Nachbarschaft und der engen funktionellen Beziehungen häufig zu Erkrankungen der Leber und damit zu entsprechenden Veränderungen der Serumfraktionen führen.

Schließlich wurden die Fälle von Leberepithelverfettung ohne sonstige Krankheitserscheinungen in einer gesonderten Gruppe angeführt, da sie gewisse Besonderheiten bieten.

In der Gruppe nephrotisches Syndrom sind Fälle mit der klinischen Diagnose „Chronische Glo-

merulonephritis mit nephrotischem Einschlag" zusammengefaßt. Wenn auch der klinische Begriff des nephrotischen Syndroms im Vordergrund steht, so sind in diesen Fällen auch immer Symptome einer chronischen Nephritis nachzuweisen. Reine Lipoidnephrosen, die praktisch nur im Kindesalter vorkommen, sind in dem kasuistischen Material nicht enthalten. Die Zahl der Fälle ist klein, jedoch sind die Veränderungen der Serumfraktionen dieser Gruppe sehr einheitlich: Das Albumin ist oft extrem niedrig, die α- und β-Globulinzunahme dominiert, das γ-Globulin ist meist vermindert.

Von den beiden letzten Gruppen sind nur die Myelomkrankheit und die Makroglobulinämien im vorliegenden Zusammenhang von Interesse. Sie beschränken sich auf Einzelfälle. Hier ist der Elektrophoresebefund ein wichtiger diagnostischer Baustein.

3. Die Anwendung statistischer Prüfverfahren. Als typische Elektrophoresebefunde für die einzelnen Krankheitsgruppen sind die Mittelwerte der Serumfraktionen anzusehen, die sich aus den Einzelbefunden errechnen. Es kann nun geprüft werden, ob die Abweichungen von den Normalwerten, die sich aus der Differenz der Mittelwerte ergeben, auch als echte Unterschiede zu werten sind. Dazu vergleicht man die Werte der einzelnen Gruppen mit denen der Normalwerte nach den Regeln statistischer Prüfverfahren. Geeignet ist hierzu der t-Test. Unterscheidet sich der Mittelwert der geprüften Gruppen in einer oder mehreren Fraktionen von den Normalwerten signifikant, so ist dieser Befund als charakteristisch für die betreffende Krankheitsgruppe anzusehen und kann dann auch als Richtlinie für die Beurteilung pathologischer Pherogramme im Einzelfall dienen. Dieses Prüfverfahren wurde bei den nachfolgend mitgeteilten Ergebnissen angewandt, um die als pathologisch zu wertenden Befunde abzugrenzen. Dabei wurden im einzelnen die bei Linder (57) angegebenen statistischen Methoden benutzt.

In Ergänzung hierzu wurde untersucht, ob die pathologischen Veränderungen einzelner Serumfraktionen vor-

wiegend durch Glykoproteide oder Lipoproteide verursacht sind. Hierzu wurden die Beziehungen zwischen dem Proteinanteil der Serumfraktionen einerseits und ihrem Kohlenhydrat- und Lipidanteil andererseits untersucht. Die mit dem Verfahren der einfachen linearen Regressionsrechnung erhaltenen Abhängigkeitsmaße geben Auskunft darüber, wie eng die Beziehungen zwischen den hier geprüften Serumkomponenten sind. So ist bei Zunahme einer Globulinfraktion und einer Korrelation von Protein- und Lipidanteil der Anstieg dieser Fraktion mit Wahrscheinlichkeit durch Lipoproteide bedingt. Die Brauchbarkeit dieses Verfahrens, die Beziehungen zwischen einzelnen Serumkomponenten zu ermitteln, wurde in Untersuchungen von Berg (8) sowie Berg und Finger (12) unter Beweis gestellt.

Ergebnisse:

1. Die Normalwerte. Als Bezugswerte für den Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteil der Serumfraktionen bei klinisch Gesunden gelten die in Tab. 1 angegebenen Daten [Berg, Roller, Leisle (13), Berg und Finger (12), Scheiffarth, Berg und Götz (90)], die in den Tabellen 3, 5, 7, 9, 10 zum Vergleich nochmals mit angeführt sind.

Tab. 1

	Mittelwerte					rel.%
n	Alb.	Globulin				
		α_1	α_2	β	γ	
99	58,90	6,23	8,39	11,46	13,88	Protein
σ	± 7,61	± 1,17	± 1,40	± 2,43	± 3,63	
47	12,77	18,91	29,69	20,91	17,50	Kohlen-
σ	± 5,31	± 4,02	± 6,85	± 4,88	± 4,95	hydrate
38	20,39	3,86	14,60	51,94	8,95	Lipide
σ	± 8,13	± 2,27	± 7,04	± 8,75	± 6,72	

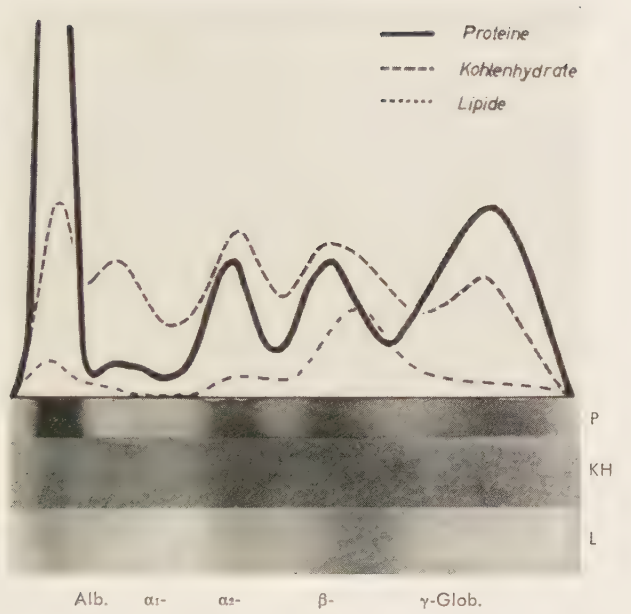


Abb. 1: Normales Pherogramm. Oberer Streifen Proteinfärbung, mittlerer Streifen Kohlenhydratfärbung, unterer Streifen Lipidfärbung. Die Werte der einzelnen Serumkomponenten entsprechen den Normalbefunden. Dünnschichtelektrophorese auf Stärke. (Die Bestimmung der Protein- und Kohlenhydratanteile wurde mit der Papierelektrophorese, die der Lipide mit der Dünnschichtelektrophorese auf Stärke vorgenommen. Da die Trennstrekken bei den beiden Methoden verschieden lang sind, wurde zur besseren Demonstration der in den Serumfraktionen enthaltenen Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteile die Dünnschichtelektrophorese verwendet, die insbesondere die Lokalisation der Lipidanteile ermöglicht)

Demnach lassen sich die Serumfraktionen wie folgt charakterisieren: Im Albuminbereich überwiegen die Proteinanteile, in geringem Maße sind

jedoch auch Kohlenhydrate sowie größere Mengen Lipide enthalten. Die α_1-Globulinfraktion ist kohlenhydratreich und lipidarm.

Die α_2-Globulinfraktion weist sowohl größere Mengen an Kohlenhydraten als auch an Lipiden auf. Die β-Globulinfraktion enthält zwar relativ viel Kohlenhydrate, vor allem jedoch einen besonders hohen Anteil an Lipiden.

Das γ-Globulin besitzt im Verhältnis zu den übrigen Globulinfraktionen wenig Kohlenhydrate und nur geringe Mengen an Lipiden (19, 20, 59, 71, 98, 105).

Als ungefähres Maß für den Kohlenhydrat- und Lipidanteil der Serumfraktionen, bezogen auf den Proteingehalt, kann der

$$\text{Quotient } \frac{\text{Mittelwert Proteinanteil}}{\text{Mittelwert Kohlenhydratanteil}} \left(\frac{P}{KH}\right)$$

und

$$\text{Quotient } \frac{\text{Mittelwert Proteinanteil}}{\text{Mittelwert Lipidanteil}} \left(\frac{P}{L}\right)$$

angesehen werden.

2. Entzündliche Prozesse. In Tabelle 3 sind die Veränderungen der Serumfraktionen bei entzündlichen Prozessen angeführt. Die gegenüber den Normalbefunden statistisch gesicherten Unterschiede sind fett gedruckt ($P < 0{,}05$).

Prüft man mit der Methode der einfachen linearen Regressionsberechnung, ob die in Tabelle 3 angegebenen Serumverschiebungen durch gleichsinnige Veränderungen der Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteile bedingt sind, so ergibt sich, daß

die Beziehung zwischen Protein- und Kohlenhydratanteil in der Albuminfraktion am engsten, jedoch auch in den übrigen Fraktionen statistisch gesichert sind. Sie besagen, daß bei einer Änderung der einen Komponente die andere prinzipiell die gleichen Veränderungen erfährt.

Tab. 2:

Verhältnis der Protein-/Kohlenhydratanteile ($Q = \frac{KH}{L}$) und Protein-/Lipidanteile ($Q = \frac{P}{L}$) bei Gesunden.

	$\frac{P}{KH}$		Q	$\frac{P}{L}$		Q
Albumin	$\frac{58,90}{12,77}$	=	4,61	$\frac{58,90}{20,39}$	=	2,89
α_1-Globulin	$\frac{6,23}{18,91}$	=	0,33	$\frac{6,23}{3,86}$	=	1,61
α_2-Globulin	$\frac{8,39}{29,69}$	=	0,28	$\frac{8,39}{14,60}$	=	0,57
β-Globulin	$\frac{11,46}{20,91}$	=	0,55	$\frac{11,46}{51,94}$	=	0,22
γ-Globulin	$\frac{13,88}{17,50}$	=	0,79	$\frac{13,88}{8,95}$	=	1,55

Wenn man den Proteingehalt als Bezugswert wählt, so bedeutet eine Vergrößerung des Quotienten $\frac{P}{KH}$ und $\frac{P}{L}$ eine relative Abnahme an Kohlenhydraten und Lipiden, während eine Verkleinerung des Quotienten einer relativen Zunahme von Kohlenhydraten und Lipiden entspricht. Die Bewertung der pathologen Serumveränderungen wurde jeweils auch unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse vorgenommen.

Tab. 3

Mittelwerte						rel.%
		Globulin				
n	Alb.	α_1	α_2	β	γ	
			Normalwerte			
99	58,90	6,23	8,39	11,46	13,88	Proteine
47	12,77	18,91	29,69	20,91	17,50	Kohlenhydrate
38	20,39	3,86	14,60	51,94	8,95	Lipide
			entzündliche Prozesse			
75	**46,13**	**7,98**	**12,93**	**13,46**	**19,14**	Proteine
49	**9,94**	18,12	**33,43**	21,07	17,28	Kohlenhydrate
33	21,39	4,63	14,82	54,69	5,85	Lipide

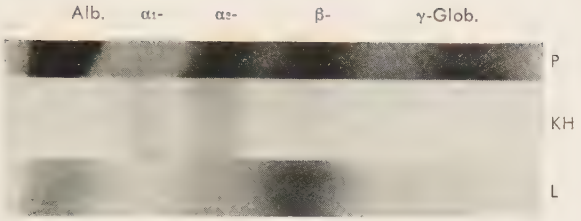
Da sich in keinem Falle statistisch gesicherte Beziehungen zwischen dem Protein- und Lipidanteil der Serumfraktionen feststellen lassen, ist hieraus der Schluß zu ziehen, daß Lipoproteide an den Veränderungen nicht beteiligt sind.

Eine Zusammenstellung der Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidveränderungen bei entzündlichen Erkrankungen gibt die Tabelle 4.

Tab. 4

Veränderungen der Serumfraktionen bei entzündlichen Prozessen

Albumin	Albumin-Abnahme, Glykoproteid-Abnahme
α_1-Globulin	Protein-Zunahme
α_2-Globulin	Protein-Zunahme, Glykoproteid-Zunahme
β-Globulin	Protein-Zunahme, (Lipoproteid-Abnahme)
γ-Globulin	Protein-Zunahme, (Lipoproteid-Zunahme)



56,52	7,91	13,04	11,86	10,67 rel.% P.
1,20	18,67	44,58	30,72	4,82 rel.% KH.
15,20	4,39	11,99	59,65	8,77 rel.% L.

Abb. 2: Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteile der Serumfraktionen bei einem Fall von Endokarditis als Beispiel der Serumveränderungen bei akut entzündlichen Prozessen (L. ♂ 45 Jahre). Papierabdruck nach Dünnschichtelektrophorese auf Stärke.

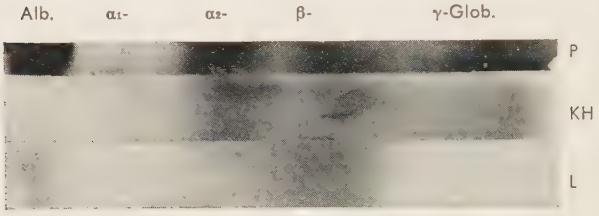
Im Proteinpherogramm ist die α-Globulinvermehrung, besonders in der α_2-Globulinfraktion, hervorzuheben. Die Kohlenhydratkomponente in der Albuminfraktion ist vermindert, die des α_2-Globulins erhöht. Die Lipidanteile der Serumfraktionen verhalten sich unauffällig. Charakteristisch für den akuten Entzündungsprozeß ist hier die Vermehrung von Glykoproteiden im α_2-Globulinbereich

Ein gleichsinniges Verhalten von Protein- und Kohlenhydratkomponenten sowie von Proteinen und Lipiden sind Ausdruck von Glykoproteid- oder Lipoproteidverschiebungen. Die Abweichungen der Kohlenhydrat- und Lipidanteile von den Bezugswerten, die statistisch nicht zu sichern waren, sind eingeklammert.

3. Maligne Erkrankungen. Tab. 5 zeigt die Veränderungen der Serumfraktionen bei malignen Erkrankungen. Die gegenüber den Normalwerten statistisch gesicherten Unterschiede sind fett gedruckt ($P < 0{,}05$).

Prüft man mit der Methode der einfachen linearen Regressionsberechnung, ob die aus Tab. 5 ersichtlichen Verschiebungen der Serumkomponenten durch gleichsinnige Veränderungen der Protein-,

Kohlenhydrat- oder Lipidanteile bedingt sind, so ergibt sich, daß in der Albumin-, der α_2- und γ-Globulinfraktion die Beziehungen zwischen Protein- und Kohlenhydratanteil am engsten sind, sie lassen sich aber auch für die α_1-Globulinfraktion nachweisen. Hieraus ist der Schluß zu ziehen, daß bei der Änderung der einen Komponente die andere die gleichen Veränderungen erfährt. Für die β-Globulinfraktion ist ein solcher Zusammenhang nicht nachzuweisen.



35,31	9,79	14,69	12,89	27,32	rel.% P.
6,28	7,42	31,31	25,64	29,35	rel.% KH.
19,05	5,50	22,36	53,12	—	rel.% L.

Abb. 3: Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteile der Serumfraktionen bei einem Fall von protrahiert verlaufender Bronchopneumonie als Beispiel für die Serumveränderungen bei chronisch entzündlichen Prozessen (B. ♂ 69 Jahre). Papierabdruck nach Dünnschichtelektrophorese auf Stärke. Im Proteinpherogramm findet sich eine Albumin-Abnahme sowie eine Globulinvermehrung. Die Kohlenhydratanteile im Albuminbereich sind erniedrigt, die der α_2- und γ-Globulinfraktion erhöht. Im Lipidpherogramm ist lediglich die α_2-Globulinfraktion erhöht. Die Veränderungen in den Serumfraktionen sind entsprechend der chronischen Verlaufsform der Erkrankung durch eine Albumin-Abnahme und eine Vermehrung von Glykoproteiden im α_2- und γ-Globulinbereich gekennzeichnet. Die erhöhten α_2-Lipoproteide entsprechen nicht den bei dieser Krankheitsgruppe anzutreffenden Befunden, wahrscheinlich sind sie andersartiger Genese (Fett-Transportstörung)

Tab. 5

		Mittelwerte				rel.%
		Globulin				
n	Alb.	α_1	α_2	β	γ	
		Normalwerte				
99	58,91	6,23	8.40	11,46	13,88	Proteine
47	12,77	18,91	29,69	20,91	17,50	Kohlenhydrate
38	20,39	3,86	14,60	51,94	8,95	Lipide
		maligne Erkrankungen				
83	**48,92**	**8,13**	**11,81**	**12,93**	**18,18**	Proteine
47	**8,94**	**21,40**	**33,80**	19,31	16,26	Kohlenhydrate
36	19,83	4,08	12,84	**56,52**	**6,62**	Lipide

In keinem Falle lassen sich Beziehungen zwischen dem Verhalten des Protein- und Lipidanteiles feststellen. Das besagt, daß an den Veränderungen der Serumfraktionen Lipoproteide allenfalls in geringem Maße beteiligt sind. Eine Zusammenfassung über die Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidveränderungen bei malignen Erkrankungen gibt die Tab. 6.

Tab. 6

Veränderungen der Serumfraktionen bei malignen Erkrankungen

Albumin	Albuminabnahme, Glykoproteidabnahme
α_1-Globulin	Proteinzunahme, Glykoproteidzunahme
α_2-Globulin	Proteinzunahme, Glykoproteidzunahme (Lipoproteinabnahme)
β-Globulin	Proteinzunahme, (Glykoproteidzunahme), Lipoproteidzunahme
γ-Globulin	Proteinzunahme, (Glykoproteidzunahme), Lipoproteidabnahme

Tab. 7

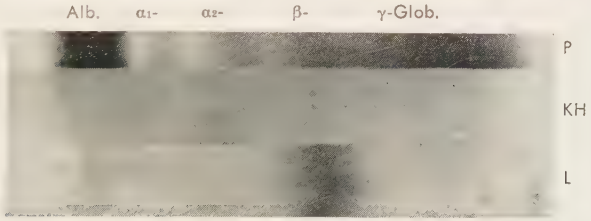
n	Mittelwerte Alb.	Globulin α_1	α_2	β	γ	rel.%
			Normalwerte			
99	58,90	6,23	8,39	11,46	13,88	Proteine
47	12,77	18,91	29,69	20,91	17,50	Kohlenhydrate
38	20,39	3,86	14,60	51,94	8,95	Lipide
			Hepatitis			
34	**52,01**	6,43	8,27	12,32	**20,94**	Proteine
17	10,53	19,71	**26,84**	22,82	19,99	Kohlenhydrate
10	**10,32**	3,09	**8,95**	**68,54**	9,05	Lipide
			Chron. Hepatitis			
21	**50,46**	6,42	8,76	12,45	**21,88**	Proteine
12	9,39	17,54	27,60	23,20	20,17	Kohlenhydrate
9	21,48	3,16	15,20	51,23	4,47	Lipide
			Leberzirrhose			
38	**40,51**	6,25	8,21	**13,80**	**31,21**	Proteine
19	**8,52**	18,64	27,95	21,96	**22,38**	Kohlenhydrate
12	16,23	3,25	**6,21**	**59,67**	14,65	Lipide

Gleichsinnige Veränderungen von Protein- und Kohlenhydratkomponenten sowie von Proteinen und Lipiden sind Ausdruck von Glykoproteid- oder Lipoproteidverschiebungen. Die Abweichungen der Kohlenhydrat- und Lipidanteile von den Bezugswerten, die statistisch nicht zu sichern waren, sind eingeklammert.

4. Lebererkrankungen. Die Veränderungen der Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteile der Serum-

fraktionen bei Lebererkrankungen sind in Tab. 7 wiedergegeben. Die gegenüber den Normalwerten statistisch gesicherten Unterschiede sind fett gedruckt ($P < 0{,}05$).

Prüft man mit der Methode der einfachen linearen Regressionsberechnung, ob die aus Tab. 7 ersichtlichen Verschiebungen der Serumkomponenten durch gleichsinnige Veränderungen der Protein-, Kohlenhydrat- oder Lipidanteile verursacht sind, so ergibt sich, daß die Beziehungen zwischen Protein- und Kohlenhydratanteil in den α- und γ-Globulinfraktionen am engsten sind, sie lassen sich jedoch auch für alle übrigen Fraktionen nachweisen, so daß die Schlußfolgerung berechtigt ist, daß bei Zu- oder

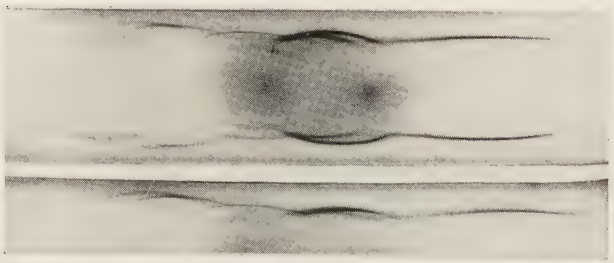


32,25	5,25	8,25	13,75	40,50	rel.% P.
17,92	13,74	17,68	23,30	27,36	rel.% KH.
7,14	1,87	8,26	75,93	6,76	rel.% L.

Abb. 4: Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteile der Serumfraktionen bei einem Fall von Hepatitis (N. ♂ 61 Jahre). Papierabdruck nach Dünnschichtelektrophorese auf Stärke. Das Proteinpherogramm zeigt eine Albumin-Abnahme und eine Zunahme der β- und γ-Globulinfraktionen. Die Kohlenhydratanteile im α-Globulinbereich sind erniedrigt, im γ-Globulinbereich erhöht. Die Lipidanteile im Albumin- und α-Globulinbereich sind erniedrigt, die in der β-Globulinfraktion erhöht. Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteile zeigen das für eine Hepatitis typische Verhalten. — Die Verminderung der Albumin-Fraktion ist neben einer Albumin-Abnahme auch durch Lipoproteide verursacht. In den α-Globulinfraktionen sind Glyko- sowie Lipoproteide verringert. Die β-Globulinzunahme ist vor allen Dingen durch Lipoproteide und die γ-Globulinvermehrung durch Glykoproteide bedingt

I

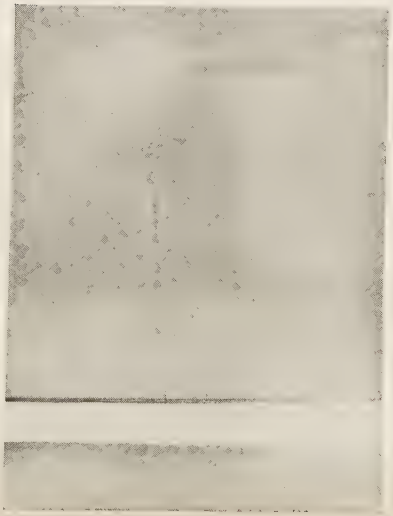
α_1- α_2- β- γ-Globulin



Normalserum

Hepatitis mit Übergang
in ak. gelbe Leberatrophie

II

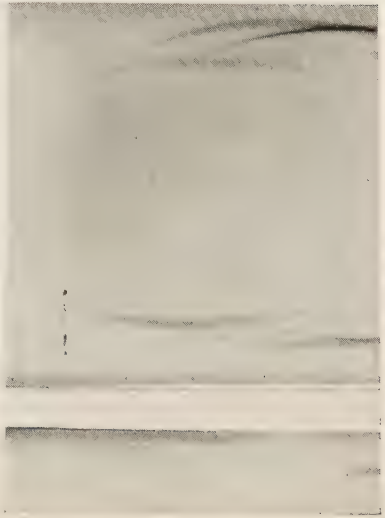


Normalserum

Hepatitis mit Übergang
in ak. gelbe Leberatrophie

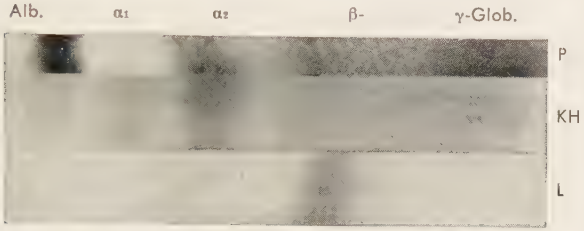
Lipidfärbung

III



Proteinfärbung

Abnahme des Proteinanteiles die Kohlenhydratanteile die gleichen Veränderungen erfahren.



30,02	7,16	9,23	21,25	31,64	rel.% P.
8,30	10,08	23,22	22,20	39,60	rel.% KH.
1,98	2,47	13,86	61,87	19,80	rel.% L.

Abb. 6: Protein-, Kohlenhydrate- und Lipidanteile der Serumfraktionen bei einem Fall von dekompensierter Leberzirrhose (W. ♂ 52 Jahre). Papierabdruck nach Dünnschichtelektrophorese auf Stärke. Der Proteinanteil der Albumin-Fraktion ist vermindert, der der β- und γ-Globulinfraktionen erhöht. Der Kohlenhydratanteil im Albumin-Bereich und in den α-Globulinfraktionen ist vermindert, er ist im γ-Globulin erhöht. Die schnellwandernden Lipidanteile im Bereich der Albumin-Fraktion sind erheblich reduziert, die der β-Globulinfraktion erhöht. Die Abnahme der Albuminfraktion ist teilweise auf die Verminderung von Albumin sowie kohlenhydrat- und lipidhaltiger Proteine zu beziehen. Die β-Globulinzunahme ist durch die Zunahmen an Lipoproteiden bedingt und die γ-Globulinzunahme durch Glykoproteide verursacht

---

Legende zur Abb. 5

In Abb. 5 sind die immunologisch differenzierbaren Fraktionen eines Normalserums und eines Falles von Hepatitis mit Übergang in akute gelbe Leberatrophie gegenübergestellt. Die Serumtrennung wurde auf Stärke vorgenommen, der Papierabdruck der Stärke auf Agar-Gel übertragen und mit einem Antiglobulinserum auspräzipitiert. Im Normalserum läßt sich eine gut ausgebildete α_1-Lipoproteidfraktion darstellen, die dem pathologischen Serum fehlt. Da ein Antiglobulinserum zur Präzipitation verwendet wurde, fehlt die Albuminfraktion. I = Übersicht, Proteinfärbung. II = Ausschnitt aus I, Lipidfärbung. III = Ausschnitt aus I, Proteinfärbung

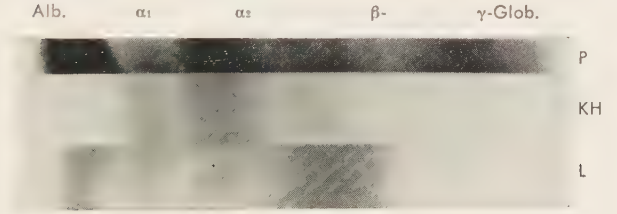
Tab. 8

Veränderungen der Serumfraktionen bei Lebererkrankungen

	Hepatitis	Chron. Hepatitis	Leberzirrhose
Albumin	Albumin-Abnahme Lipoproteid-Abnahme (Glykoproteid-Abnahme)	Albumin-Abnahme (Glykoproteid-Abnahme) (Lipoproteid-Zunahme)	Albumin-Abnahme Glykoproteid-Abnahme (Lipoproteid-Zunahme)
α_1-Globulin	keine wesentlichen Änderungen	keine wesentlichen Änderungen	keine wesentlichen Änderungen
α_2-Globulin	Glykoproteid-Abnahme Lipoproteid-Abnahme	(Glykoproteid-Abnahme) (Lipoproteid-Zunahme)	Lipoproteid-Abnahme (Glykoproteid-Zunahme)
β-Globulin	Lipoproteid-Zunahme (Glykoproteid-Zunahme)	(Glykoproteid-Zunahme)	Protein-Zunahme Lipoproteid-Zunahme (Glykoproteid-Zunahme)
γ-Globulin	Protein-Zunahme (Glykoproteid-Abnahme)	Protein-Zunahme (Glykoproteid-Zunahme) (Lipoproteid-Zunahme)	Protein-Zunahme Glykoproteid-Zunahme (Lipoproteid-Abnahme)

Im Albumin-Bereich und in den β- und γ-Globulin-Fraktionen ist die Abhängigkeit zwischen den beiden Komponenten signifikant. Für die α_2-Globulinfraktion liegt die Zahl für die Bestimmtheit nahe der statistischen Meßzahl (eingeklammert). Die mangelnde Sicherung für die α_2-Globulinfraktion dürfte durch die Befunde der Gruppe chronische Hepatitis bedingt sein, die sich zu den Befunden der Gruppen Hepatitis und Leberzirrhose entgegengesetzt verhalten. Für die α_1-Globulinfraktion ist ein Zusammenhang im Verhalten des Protein- und Lipidanteiles nicht nachzuweisen.

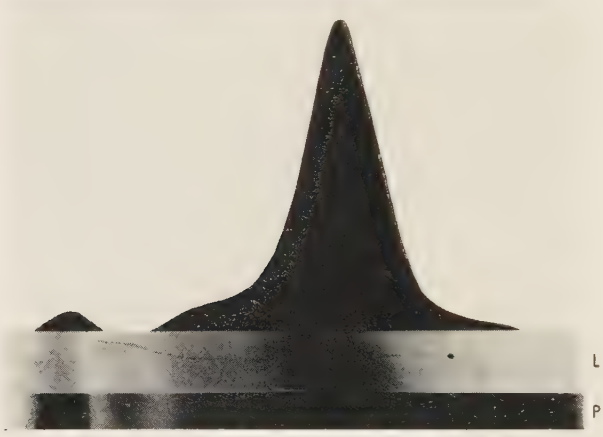
Die für die Lebererkrankungen charakteristischen Befunde können durch andersartige Begleitkrankheiten oder Komplikationen modifiziert werden.



43,06	10,19	14,81	13,09	18,05	rel.% P.
2,22	23,17	52,38	14,29	7,94	rel.% KH.
16,67	10,71	11,90	60,71	—	rel. % L.

Abb. 7: Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteile der Serumfraktionen bei einem Fall von Cholangitis mit rezidivierendem Ikterus und Leberparenchymschädigung (D. ♂ 81 Jahre). Papierabdruck nach Dünnschichtelektrophorese auf Stärke. Im Proteinpherogramm findet sich der für entzündliche Erkrankungen typische Befund: Albumin-Abnahme, Zunahme aller Globulin-Fraktionen. Die Kohlenhydratanteile im Bereich des Albumin sind vermindert, die der α-Globulinfraktionen erhöht. Von den Lipidanteilen ist lediglich eine ungewöhnliche Vermehrung im α_1-Globulinbereich hervorzuheben. Im Vordergrund stehen die durch den entzündlichen Prozeß hervorgerufenen Veränderungen der Serumfraktionen. Sie betreffen die Proteine und Glykoproteide

In Abb. 7 sind die Befunde eines Falles von Cholangitis mit rezidivierendem Ikterus und Leberparenchymschaden aufgeführt. Die Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteile der Serumfraktionen entsprechen den bei entzündlichen Erkrankungen anzutreffenden Befunden.



Alb.	α_1	α_2	β-	γ-Glob.
45,18	6,06	10,74	19,28	18,73 rel.% P.
2,51	—	13,57	81,83	2,39 rel.% L.

Abb. 8: Protein- und Lipidanteile der Serumfraktionen bei einem Fall von Verschlußikterus infolge eines Gallenblasenkarzinoms (H. ♀ 64 Jahre). Papierabdruck nach Dünnschichtelektrophorese auf Stärke.

Im Proteinpherogramm findet sich eine Zunahme der α_2-, β- und γ-Globulinfraktionen, während das Albumin vermindert ist. Besonders erwähnenswert ist die enorme β-Globulinzunahme. Dementsprechend ist auch der Lipidanteil dieser Fraktion erhöht. Die schnell wandernde Lipidfraktion ist vermindert. Die Serumproteinveränderungen entsprechen den Befunden wie sie bei malignen Erkrankungen anzutreffen sind. Das Lipidpherogramm ähnelt den bei Hepatitis zu beobachtenden Veränderungen. Hervorzuheben ist der hohe Lipoproteidanteil der β-Globulinfraktion, der sowohl mit einer Zunahme des Eiweiß- als auch des Lipidanteiles einhergeht und der für den Verschlußikterus charakteristisch ist.

Auch in Abb. 8, die einen Fall von Verschlußikterus infolge Gallenblasen-Karzinom zeigt, entsprechen die Proteinwerte den Befunden bei malignen Erkankungen. Die außergewöhnlich große Zunahme an β-Lipoproteiden ist typisch für einen Gallenwegsverschluß.

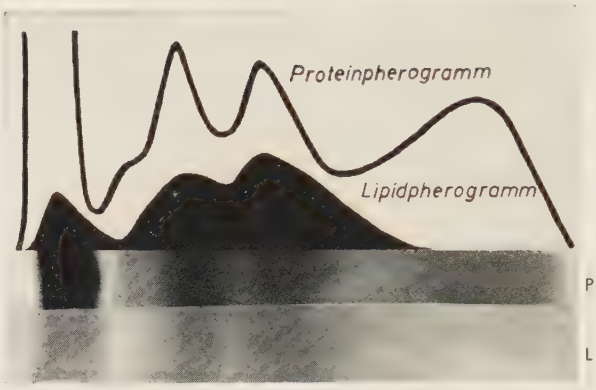
Bei Fällen von bioptisch-histologisch gesicherter Leberepithelverfettung ohne sonstige Krankheitssymptome zeigt das Pherogramm gewisse Besonderheiten und unterscheidet sich von den Befunden, wie sie sonst bei akuten und chronischen Lebererkrankungen beobachtet werden.

Das Albumin ist erniedrigt, die α_1-Globulinfraktion normal, die α_2-, β- und γ-Globulinfraktionen sind dagegen erhöht. Im Vergleich zur Gruppe der Lebererkrankungen ist hier die erhöhte α_2-Globulinfraktion bemerkenswert. Die gegenüber den Bezugswerten statistisch gesicherten Unterschiede sind fett gedruckt ($P < 0{,}05$).

Tab. 9

	Mittelwerte				rel.%
	Globulin				
n	Albumin	α_1	α_2	β	γ
	Normalwerte				
99	58,90	6,23	8,39	11,46	13,88
	Leberepithelverfettung				
78	**53,45**	6,09	**9,09**	**12,68**	**18,76**

Diese Befunde waren der Anlaß dafür, auch die übrigen Serumkomponenten zu bestimmen. Wenn vorerst auch ein größeres Material noch nicht vorliegt, so ist doch bereits jetzt ersichtlich, daß die α_2-Globulinzunahme durch Lipoproteide verursacht ist (Abb. 9).



Alb.	α_1	α_2	β-	γ-Glob.	
50,80	5,92	12,02	15,95	15,26	rel.% P.
13,65	4,34	31,34	50,60	—	rel.% L.

Abb. 9: Protein- und Lipidanteile der Serumfraktionen bei einem Fall von Leberepithelverfettung ohne sonstige wesentliche Krankheitserscheinungen (L. ♀ 65 Jahre). Papierabdruck nach Dünnschichtelektrophorese auf Stärke. Das Proteinpherogramm läßt eine Abnahme der Albumin-Fraktion sowie eine Zunahme der α_2- und β-Globuline erkennen. Derartige Befunde werden bei Leberepithelverfettung mit einer bemerkenswerten Häufigkeit erhoben

5. Das nephrotische Syndrom. Über die Veränderungen der Serumfraktionen beim nephrotischen Syndrom gibt die Tab. 10 Aufschluß. Die gegenüber den Bezugswerten statistisch gesicherten Unterschiede sind fett gedruckt ($P < 0{,}01$).

Eine Zusammenfassung der Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidveränderungen beim nephrotischen Syndrom ist in Tab. 11 aufgeführt.

Gleichsinnige Veränderungen von Protein- und Kohlenhydratkomponenten sowie von Proteinen und Lipiden sind Ausdruck von Glykoproteid- oder Lipoproteidverschiebungen. Die Abweichungen der Kohlenhydrat- und Lipidanteile von den Bezugswerten, die statistisch nicht zu sichern waren, sind eingeklammert.

Tab. 10

Mittelwerte						rel.%
Normalwerte						
	Globulin					
n	Alb.	α_1	α_2	β	γ	
99	58,90	6,23	8,39	11,46	13,88	Proteine
47	12,77	18,91	29,69	20,91	17,50	Kohlenhydrate
38	20,39	3,86	14,60	51,94	8,95	Lipide
Nephrotisches Syndrom						
14	**39,12**	**7,99**	**20,05**	**15,67**	**17,25**	Proteine
14	**9,44**	**13,97**	**38,64**	23,04	15,22	Kohlenhydrate
5	17,67	3,58	**30,94**	46,31	4,68	Lipide

Tab. 11

Albumin	Albuminabnahme, Glykoproteidzunahme
α_1-Globulin	Proteinzunahme, (Glykoproteidabnahme)
α_2-Globulin	Proteinzunahme, Glykoproteidzunahme, Lipoproteidzunahme
β-Globulin	Proteinzunahme
γ-Globulin	Proteinzunahme

Hyperglobulinämien. Die Gruppe der Hyperglobulinämien (multiples Myelom, Makroglobulinämie) ist durch charakteristische Elektrophoresebefunde gekennzeichnet. Bei der Myelomkrankheit weist das Proteinpherogramm eine auffällige Zunahme der β- oder γ-Globulinfraktion auf. Diese γ-Globulinzunahme ist durch ein Paraprotein bedingt, das am häufigsten im Bereich der γ-Globulinfraktion, weniger häufig in der β-Globulin-

fraktion anzutreffen ist. Einer quantitativen Auswertung dieser Paraproteinfraktion und der darin enthaltenen Kohlenhydrat- und Lipidkomponenten kommt keine praktische Bedeutung zu, so daß entsprechende Befunde nicht mit aufgeführt werden. Prinzipiell das Gleiche gilt für die Hyperglobulinämien vom Typ der Makroglobulinämie, die mit

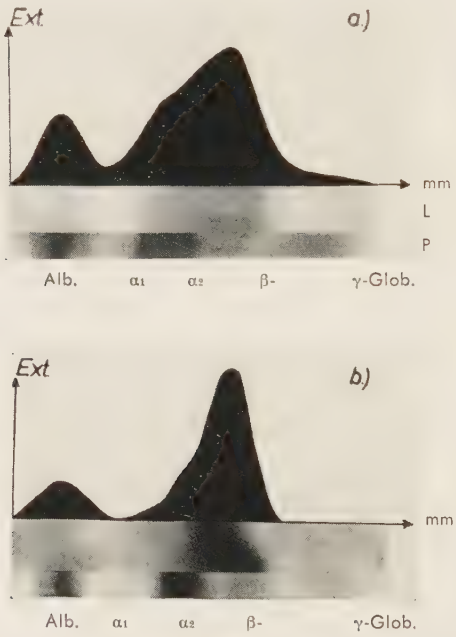


Abb. 10: Lipidpherogramm bei Amyloidnephrose (K. ♂ 53 Jahre). Dünnschichtelektrophorese auf Stärke. L = Lipidfärbung, P = Proteinfärbung. Auffallend ist die hohe α_2-Lipoproteinfraktion. (a). Nach Entfernung der leichten Lipoproteide durch Ultrazentrifugierung (30 000 Upm über 30 Min.) ist die Lipidmenge dieser Fraktion zwar geringer (b), aber auch jetzt noch deutlich nachweisbar und entspricht somit den Befunden, wie sie bei Fett-Transportstörungen anzutreffen sind

einer Zunahme der α_2- und β-Globulinfraktion einhergeht. Eine Abgrenzung dieser Hyperglobulinämieform ist nur mit der Immunoelektrophorese und der Ultrazentrifugierung möglich.

Beurteilung pathologischer Serumveränderungen

1. Die Bedeutung statistischer Prüfverfahren. Die Beurteilung pathologischer Veränderungen der Serumfraktionen bietet oft Schwierigkeiten, da die Grenze zwischen normalen und pathologischen Werten nicht immer eindeutig festzulegen ist. Eine wesentliche Hilfe stellen hierbei zweifellos die statistischen Prüfverfahren dar. Sie gestatten die sichere Abgrenzung pathologischer Veränderungen (Prüfung zweier Durchschnitte). Außerdem liefern sie die für eine Krankheitsgruppe charakteristischen Daten, die als Richtlinien für die Bewertung von Einzelbefunden dienen. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte erschien es daher zweckmäßig, die Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteile der Serumfraktionen statistisch auszuwerten. Die Abweichungen von den Normalwerten sind aus den Tabellen 3, 5, 7, 9, 10 ersichtlich, die Unterschiede im Verhalten der einzelnen Krankheitsgruppen ergeben sich aus einem Vergleich dieser Tabellen, worauf noch näher eingegangen wird.

Weitere statistische Untersuchungen sollten Aufschluß darüber geben, wie weit pathologische Serumveränderungen durch Glykoproteide oder Lipoproteide verursacht sind (Prüfung auf Abhängigkeiten).

Es ist bekannt, daß alle Serumfraktionen Proteine und Kohlenhydrate, einige auch Lipide enthalten, die Bestandteile von Glyko- und Lipoproteiden sind (9, 19, 20, 27, 51, 59, 71, 75, 85, 86, 88, 98, 101, 105). Es handelt sich dabei um Unterfraktionen mit verschiedenen Eigenschaften und Funktionen, die sich hinsichtlich des Protein-,

Kohlenhydrat- und Lipidanteiles in qualitativer und quantitativer Hinsicht unterscheiden (19, 20, 59, 71, 98, 105). Über die Struktur dieser Glyko- und Lipoproteide ist wenig bekannt. In den Glykoproteiden ist der Kohlenhydratanteil in das Molekül eingebaut. Die Trennung in Protein- und Kohlenhydratanteile ist daher nur unter gleichzeitiger Zerstörung des Moleküls möglich. Die Bindung zwischen Protein- und Lipidkomponenten ist lockerer (59, 71, 105), so daß die Lipide relativ leicht durch Extraktionsverfahren abgetrennt werden können. Im Vergleich zu den eingreifenderen chemischen Methoden zur Bestimmung der Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteile stellt ihre Anfärbung nach elektrophoretischer Serumtrennung eine relativ schonende Analyse dar.

Ein gleichsinniges Verhalten dieser Komponenten und eine statistisch gesicherte Korrelation sprechen dafür, daß es sich um Glykoproteide oder Lipoproteide handelt, die unter pathologischen Bedingungen Veränderungen erfahren, deren Kenntnis eine bessere Charakterisierung von Dysproteinämien gestattet. Die Resultate sind in den Tabellen 4, 6, 8, 11 enthalten.

Die Untersuchungen von Berg (8) sowie Berg und Finger (12) haben gezeigt, daß sich bei Anwendung statistischer Prüfverfahren die Serumfraktionen hinsichtlich ihres Gehaltes an Glyko- und Lipoproteiden gut definieren lassen. In allen Serumfraktionen fand sich eine statistisch gesicherte Korrelation zwischen Proteinen und Kohlenhydraten, die in den α-Globulinfraktionen am engsten, jedoch auch in den übrigen Fraktionen nachzuweisen war. Interessante Aspekte ergaben sich auch aus dem Nachweis von Kohlenhydratanteilen im Albuminbereich. Da das Albumin praktisch kohlenhydratfrei ist, werden durch die Anfärbung mit fuchsin-schwefliger Säure kohlenhydrathaltige Globuline erfaßt, die die gleiche Wanderungsgeschwindigkeit besitzen, und die sonst nur mit der Immunoelektrophorese vom Albumin abzugrenzen sind. Im Albuminbereich sind ferner Globuline von Lipoproteidcharakter enthalten, die der α_1-Lipo-

proteidgruppe zuzurechnen sind und deren Proteinanteil ebenfalls nur immunoelektrophoretisch vom Albumin zu differenzieren ist (siehe Abb. 5). Infolge des hohen Albumingehaltes dieser Fraktion kann das Verhältnis von Protein zu Lipid nicht mit der gleichen Genauigkeit ermittelt werden, wie dies für die anderen beiden wichtigsten lipoproteidhaltigen Fraktionen — die α_2- und die β-Globulinfraktion — möglich ist. Diese Ergebnisse stimmen mit den chemischen Analysen einzelner isolierter Glyko- und Lipoproteide sowie mit den Angaben über den chemisch ermittelten Kohlenhydrat- und Lipidgehalt dieser Fraktionen im wesentlichen überein (19, 20, 59, 71, 98, 105).

Zweifelhaft ist die Existenz von Lipiden im Bereich der γ-Globulinfraktion. Möglicherweise handelt es sich hier um Lipoproteide, die der β_2-Globulingruppe zuzuordnen sind und die bei elektrophoretischer Trennung zwischen dem Maximum der β- und γ-Globulinfraktionen lokalisiert sind. Wahrscheinlich entfaltet aber auch die Stärke Adsorptionseffekte, wenn auch in geringem Ausmaß, die das Vorhandensein einer Lipoproteidfraktion in dieser Zone vortäuschen.

2. Die Befunde bei entzündlichen Prozessen. Bei entzündlichen Prozessen findet man im Proteinpherogramm eine Albuminabnahme sowie eine Zunahme aller Globulinfraktionen (1, 14, 28, 60, 79, 90, 106). Wie aus den in Tab. 3 angeführten Ergebnissen hervorgeht, lassen sich diese Veränderungen der Serumfraktionen noch weiter differenzieren. Im Bereich der Albuminfraktion sind die dort wandernden Glykoproteide erniedrigt, in der α_2-Fraktion sind sie erhöht. Die enge Korrelation zwischen Proteinen und Kohlenhydraten spricht aber dafür (Tab. 4), daß an diesen Veränderungen Glykoproteide aller Serumfraktionen beteiligt sind.

Das Verhalten der Glykoproteide bei entzündlichen Erkrankungen wurde bereits von verschiedenen Autoren näher untersucht (38, 53, 85, 90, 107). Die Zunahme der

α_1-Glykoproteidfraktion wurde auf einen Anstieg des Serumukoids bezogen, während die α_2-Glykoproteidvermehrung wenigstens teilweise durch Coeruloplasmin (64, 92, 93) und Haptoglobin (97) bedingt ist. Übereinstimmend wird der größte Zuwachs an Glykoproteiden in der α_2-Globulinfraktion gefunden (18, 19, 43, 48, 49, 58, 70, 77, 78, 80). Entsprechend den niedrigen Kohlenhydratanteilen in der β- und γ-Globulinfraktion (8, 19, 78, 85, 87, 90) ist der Glykoproteidzuwachs in diesen Fraktionen am wenigsten deutlich, so daß die Proteinzunahme dominiert.

Eine Aufschlüsselung in akut und chronisch entzündliche Prozesse ergibt in beiden Gruppen praktisch die gleichen Befunde. Immerhin sind in einigen Fällen gewisse Unterschiede festzustellen, worauf auch im Schrifttum hingewiesen wird (38, 85). Während bei akuten Entzündungsprozessen die Zunahmen der α-Glykoproteide im Vordergrund stehen, ist bei den chronischen Entzündugsreaktionen häufig auch das γ-Glykoproteid erhöht (vgl. Abb. 3). Offenbar ist dieser Zuwachs durch eine größere Menge an Immunglobulinen der β_2-Gruppe bedingt, die allgemein dem γ-Globulin zugerechnet werden. Da sie einen größeren Kohlenhydratgehalt aufweisen als das etwas langsamer wandernde γ-Globulin (41, 50, 97), werden sie mit der Kohlenhydratfärbung besser erfaßt.

Dem Einwand Grönwalls (38), daß ein positiver Kohlenhydratnachweis im Albuminbereich auf einer unspezifischen Anfärbung des Albumins beruht, ist entgegenzuhalten, daß in der Albuminfraktion mit der Immunoelektrophorese Globuline von Glykoproteincharakter nachweisbar sind.

Da die Lipidanteile der Serumfraktionen keine nennenswerten Abweichungen von den Normalwerten zeigen (Tab. 3), zudem keine statistisch gesicherte Korrelation zwischen den Protein- und Lipidanteilen nachweisbar ist (Tab. 4), ist die Schlußfolgerung berechtigt, daß an diesen Veränderungen der Serum-

fraktionen Lipoproteide in nennenswertem Ausmaße nicht beteiligt sind. Dies geht auch aus den wenigen bisher mitgeteilten einschlägigen Untersuchungsergebnissen hervor (40, 53, 74).

3. Die Befunde bei malignen Erkrankungen. Maligne Prozesse führen zu einer Abnahme der Albumin- und einer Zunahme aller Globulinfraktionen (1, 14, 28, 79, 90, 106). Die in Tab. 8 angegebenen Befunde entsprechen den bei entzündlichen Erkrankungen ermittelten Ergebnissen. Sie sind teilweise durch Glykoproteide verursacht, die im Bereich der Albuminfraktion erniedrigt, in den α-Fraktionen erhöht gefunden werden. Der γ-Globulinzunahme liegt ebenfalls ein Glykoproteidanstieg zugrunde, da sich — wie für die Albumin- und die α-Globulinfraktion — auch hier eine statistisch gesicherte Korrelation zwischen Protein- und Kohlenhydratanteil ergibt (Tab. 6).

Entsprechende Befunde wurden von Grönwall (38), Bergstermann (19) sowie von Shetlar (83) mitgeteilt. Die Glykoproteidzunahme in den α-Globulin-Fraktionen wird auf einen Anstieg des α_1-Seromukoids (98) sowie des Coeruloplasmins und des Haptoglobins (93, 97) zurückgeführt.

Südhoff (85) fand eine stärkere Zunahme von Kohlenhydratanteilen in der γ-Globulinfraktion. Diese Befunde dürften auf eine stärkere Zunahme dieser Fraktion in seinem kasuistischen Material (10 Fälle) bedingt sein, die am ehesten auf Begleitinfekte zu beziehen ist. In derartigen Fällen ist häufig ein deutlicher Glykoproteidanstieg festzustellen (s. o.).

Die Lipidanteile der β-Globulinfraktion wurden erhöht, die der γ-Globulinfraktion erniedrigt gefunden (Tab. 5). Da eine gesicherte Korrelation zwischen Protein- und Lipidanteilen für diese Fraktionen nicht besteht, so ist eine Beteiligung der Lipoproteide an diesen Serumveränderungen auszuschließen. Zu dis-

kutieren ist in diesem Falle ein Zuwachs leichter Lipoproteide in der β-Fraktion, die vorwiegend aus Neutralfett bestehen und relativ proteinarm sind.

4. Die Befunde bei Lebererkrankungen. Die Gruppe der Lebererkrankungen (Hepatitis, chronische Hepatitis, Leberzirrhose) bietet ein charakteristisches Proteinpherogramm und unterscheidet sich von den beiden erst genannten Gruppen. Die Albuminfraktion ist erniedrigt, die α-Globuline sind normal, die β- und γ-Globulinfraktionen sind erhöht (1, 13, 40, 90, ausführliche Literatur bei Antweiler). Wie die Tabelle erkennen läßt, gehen diese Verschiebungen dem Schweregrad der Krankheit parallel. Die zwischen Protein- und Kohlenhydratkomponenten nachgewiesene statistisch gesicherte Korrelation spricht dafür, daß an diesen Veränderungen der Serumfraktionen Glykoproteide teilhaben. Im Albuminbereich ist die dort enthaltene Glykoproteidfraktion vermindert. In Fällen von akuter Hepatitis wird das α_1-Glykoproteid häufig erhöht gefunden. Hervorzuheben sind die niedrigen Werte für die α_2-Glykoproteide. Dagegen sind die β- und γ-Glykoproteide vermehrt.

Ähnliche Befunde wurden von Puls und Fiedler (77) erhoben. Die α_2-Glykoproteidabnahme wird auf eine Verminderung des Haptoglobins (70, 97) sowie des Coeruloplasmins (92, 93) bezogen. Burtin (21) sowie Borgab, Hartmann und Cleve (3) fanden eine Zunahme der zum γ-Globulinsystem gehörenden $\beta_{2\text{-A}}$- und $\beta_{2\text{-M}}$-Globuline, die einen relativ hohen Kohlenhydratgehalt besitzen. Als Ursache der β- und γ-Globulinvermehrung wird in akuten Fällen ein Austritt von Kohlenhydrat- und lipidreichen Leberfraktionen infolge Permeabilitätsstörungen in das Blut diskutiert [Berg, Roller, Leisle (13)]. Hierfür spricht auch das Auftreten hoher Fermentaktivitäten bei der akuten Hepatitis. Manche dieser Fermente zeigen gewisse organspezifische Charakteristika wie Wüst, Schön und Berg (108) nachweisen konnten. Das Maximum der nor-

malerweise in der α_2-Globulinfraktion vorhandenen Laktatdehydrogenase-Aktivität ist in diesen Fällen mit großer Regelmäßigkeit in der γ-Globulinfraktion nachzuweisen, während das Maximum bei anderen Erkrankungen, beispielsweise beim Herzinfarkt, in der α_1-Globulinfraktion liegt. Diese Fermentproteine können als Indikatoren dafür angesehen werden, daß in diesen Fällen Organproteine oder deren Abbauprodukte in das Serum übertreten.

Bei der Hepatitis und der Leberzirrhose zeigen die Lipoproteidfraktionen im Gegensatz zu den Befunden bei entzündlichen Erkrankungen und malignen Prozessen erhebliche Abweichungen von den Normalwerten (Tab. 7). Die im Albuminbereich wandernde α_1-Lipoproteidfraktion ist erniedrigt; sie fehlt oft ganz (Abb. 5). Desgleichen ist die Lipidmenge im α_2-Globulinbereich vermindert, sie ist in den β- und γ-Globulinfraktionen dagegen erhöht. Parallel zu diesen Veränderungen laufen die Proteinverschiebungen. Die Abhängigkeit beider Komponenten voneinander ist statistisch gesichert (Tab. 8).

Eine Abnahme der α_1-Lipoproteidfraktion wurde von zahlreichen Autoren festgestellt (4, 7, 30, 31, 47, 52, 54, 67, 68, 72, 89, 94, 103). Manche Untersucher vertreten die Auffassung, daß ein erhöhter Gehalt an Gallensäuren im Blut zu einer „Dissoziation" von Lipoproteiden (63, 102) führt, die ihrerseits einen Schwund der α_1-Lipoproteidfraktion zur Folge hat (23, 24, 25, 32, 75). Auf Grund eigener Erfahrungen, die auch von Pezold (75) bestätigt werden, können derartige Befunde aber auch bei schwerer Leberparenchymschädigung ohne Ikterus erhoben werden. Andere Autoren (52, 103) werten die Abnahme der phosphatidreichen α_1-Lipoproteidfraktion als Folge einer gestörten Phosphatidsynthese. Mit dieser Auffassung sind auch die Beobachtungen in Einklang zu bringen, daß mit zunehmender Schwere der Erkrankung der Phosphatidgehalt im Serum abnimmt (62, 81, 82). Berg und Schön (15) konnten unter Verwendung immunologischer Methoden den Beweis dafür erbringen, daß in diesen Fällen nicht

nur der Lipidanteil, sondern auch der Proteinanteil der α_1-Lipoproteidfraktion vermindert ist oder fehlt (Abb. 5). Mit dieser Tatsache ist aber die Annahme einer Dissoziation der Lipoproteide nicht in Einklang zu bringen, denn sonst müßte der Proteinanteil noch nachweisbar sein, zumal die immunologische Spezifität selbst nach fermentaktiver Abspaltung durch die Lipoproteidlipase erhalten bleibt (99).

Die α_2-Lipoproteidfraktion ist ebenfalls vermindert. Vergleichende Befunde aus der Literatur liegen nicht vor, da frühere Untersuchungen nur mit der Papierelektrophorese vorgenommen worden sind, die eine regelmäßige Darstellung dieser Fraktion nicht gestattet.

Über die Ursache der α_2-Lipoproteidverminderung im Serum ist nichts Näheres bekannt. Zu ihrer Erklärung können aber einige bemerkenswerte Befunde herangezogen werden. Die α_2-Lipoproteidfraktion transportiert das mit der Nahrung aufgenommene Fett in Form leichter Lipoproteide (10, 27, 56, 94, 96), die durch die Lipoproteidlipase fermentativ gespalten werden. Der Abbau entspricht dem sogenannten Kläreffekt, da hierbei die durch leichte Lipoproteide (Chylomicronen) verursachte Serumtrübung verschwindet. Bei schweren Leberparenchymschäden, insbesondere bei der Leberzirrhose, wird eine Verkürzung der Klärzeit und eine hohe Konzentration des Klärfaktors im Serum gefunden (2, 88). Aus diesen Beobachtungen schlossen Connor und Eckstein (26) auf eine verzögerte Inaktivierung oder Eliminierung der Lipoproteidlipase durch die erkrankte Leber. Der persistierenden Lipoproteidlipase im Serum Leberkranker dürfte demnach eine gewisse Bedeutung für den raschen Abbau leichter Lipoproteide und damit niedriger α_2-Lipoproteidwerte zukommen. Es ist allerdings auch in Rechnung zu stellen, daß in solchen Fällen die Proteinkomponente vermindert und damit die Transportkapazität dieser Fraktion eingeschränkt ist.

Die Lipoproteidzunahme im β-Globulinbereich ist ein Charakteristikum der Lebererkrankungen (2, 30, 46, 50, 68, 90). Sie ist hauptsächlich durch eine Anhäufung von Cholesterin in der ohnehin cholesterinreichen β-Lipopro-

teidfraktion verursacht und beruht auf einem verzögerten Abtransport infolge Verminderung der Gallensäureproduktion und der herabgesetzten Cholesterinesterbildung. Bei Fällen von Verschlußikterus sind diese Befunde besonders ausgeprägt und führen daher zu einem exzessiven Anstieg der β-Lipoproteide.

Die chronische Hepatitis bietet demgegenüber meist normale Lipoproteidwerte, die im Albuminbereich wandernde α_1-Lipoproteidfraktion ist sogar gering — in einzelnen Fällen deutlicher — erhöht.

Diese Befunde entsprechen den von Klein und Franken (30, 47) mitgeteilten, die bei der chronischen Hepatitis mit der Papierelektrophorese eine Zunahme dieser Fraktion feststellen konnten.

Die Lipoproteide im γ-Globulinbereich dürften aus den oben erwähnten Gründen für die Beurteilung pathologischer Serumveränderungen ohne praktische Bedeutung sein.

Besonderes Interesse beanspruchen die Lipoproteidveränderungen bei Leberepithelverfettung (11, 37), die mit einer Zunahme der α_2-Lipoproteidfraktion einhergehen.

Ähnliche Befunde wurden bei Fett-Transportstörungen (10) beobachtet. Sie sind durch eine Anhäufung von leichten Lipoproteiden in der α_2-und β-Globulinfraktion charakterisiert, wie sie auch bei der Arteriosklerose vorkommen. Perorale und intravenöse Fettzufuhr führt in diesen Fällen zu einem weiteren Anstieg der α_2- und β-Globulinfraktion, die Fettklärung ist verzögert (16). Es liegt nahe, diese für die Leberepithelverfettung charakteristischen Befunde als Ausdruck einer Fett-Transportstörung zu werten. Entsprechende Untersuchungen zur Klärung dieser Frage sind im Gange.

Die Befunde beim nephrotischen Syndrom. Charakteristisch für das nephrotische Syndrom ist die oft extrem erniedrigte Albumin- und die gleichzeitig erhöhte α_2-Globulinfraktion (Tab. 10). Die Albuminab-

nahme ist teilweise durch Glykoproteide verursacht, die in dieser Zone lokalisiert sind. Die α_1-Glykoproteide sind ebenfalls reduziert. An der α_2-Globulinzunahme sind Glyko- und Lipoproteide beteiligt. Die Glykoproteidzunahme in der β-Fraktion ist weniger deutlich, im γ-Globulinbereich sind die Glykoproteide sogar erniedrigt.

Als Ursache der Albumin- und α_1-Glykoproteid-Abnahme wurde neben der Albuminurie auch eine gesteigerte Durchlässigkeit der Niere für α_1-Glykoproteide festgestellt (18). Im Harn erscheinen also gerade die Fraktionen, die im Serum vermindert sind (90). Der α_2-Glykoproteidzunahme liegt eine Haptoglobin- (97) sowie α_2-Makroglobulinvermehrung (98) zugrunde.

Beim nephrotischen Syndrom wurde stets die Zunahme der „β-Lipoide" hervorgehoben. Die in Tab. 10 und Abb. 10 angeführten Befunde zeigen, daß die „β-Lipoproteidzunahme" beim nephrotischen Syndrom durch eine Zunahme an α_2-Lipoproteiden verursacht ist.

Die meisten Autoren stützten sich auf Untersuchungsergebnisse mit der Papierelektrophorese. Zusammenfassende Literatur bei Pezold (75). Eine ausreichende Differenzierung der Lipoproteide ist mit dieser Methode jedoch nicht möglich, insbesondere können damit nicht Transportstörungen für das Neutralfett dargestellt werden (10).

Dem Verhalten der α_2-Lipoproteide beim nephrotischen Syndrom ist bisher wenig Beachtung geschenkt worden. Hooft und Mitarb. (42) wiesen in diesem Zusammenhang erstmals auf die Transportfraktion der α_2- und β-Globulinfraktionen für Lipide hin. Die genannten Autoren fanden, daß nach Eliminierung der Lipide aus dem Nephrose-Serum eine Abnahme der α_2- und β-Globulinfraktion resultiert. Schettler und Mitarb. (94) berichteten ebenso wie Kunkel und Trautmann (56) über einen erhöhten Lipidgehalt der α_2-Globulinfraktion bei der Nephrose und Schulze und Schwick (100) bestätigten im

Rahmen quantitativer immunologischer Bestimmungen der Plasmaproteine die Zunahme der α_2-Lipoproteide.

Es gilt heute als erwiesen, daß das Neutralfett hauptsächlich in der α_2-Lipoproteidfraktion transportiert wird (10, 27, 56, 94) (Abb. 10) und ihre Zunahme als Zeichen einer Fett-Transportstörung zu werten ist (10, 94). Somit können auch die hohen α_2-Lipoproteidwerte beim nephrotischen Syndrom als Zeichen einer Fett-Transportstörung angesehen werden. Diese Auffassung stimmt damit überein, daß die Hyperlipämie des nephrotischen Syndroms vorwiegend auf einer Vermehrung des Neutralfettes beruht (73, 75, 94). Über die Ursache der α_2-Lipoproteidzunahme ist nichts Näheres bekannt. Diskutiert wird eine Mehrproduktion von Transportfraktionen (69), die durch einen gestörten Fettabbau und die hieraus resultierende Lipämie induziert wird. Dabei soll sich der Albuminmangel insofern ungünstig auswirken, als der darin enthaltene Faktor für die Aufnahme freigesetzter Fettsäuren reduziert ist (95). Die Beziehungen zwischen Albuminmangel und Hyperlipämie werden auch durch die Beobachtungen von Bennhold (5, 6) gestützt, der bei kongenitaler Analbuminämie eine Zunahme der Serumlipide beobachtete.

Die Befunde bei Hyperglobulinämien. Die Hyperglobulinämien zeichnen sich im Proteinpherogramm durch eine schmalbasige, hohe Fraktion aus. Eine Zunahme der α_2-Fraktion, die häufig durch eine Makroglobulinvermehrung bedingt ist, gilt als symptomatisch für viele Krankheiten (98) (s. o.). Unter Hyperglobulinämien im eigentlichen Sinne versteht man jedoch die Makroglobulinämie Waldenström, sowie die Hyperglobulinämie beim multiplen Myelom, die mit einer Zunahme von Globulinfraktionen im β-/γ-Bereich einhergehen.

Die Makroglobuline bzw. Myelomglobuline sind Glykoproteide (98), deren Kohlenhydratanteil in vielen Fällen normal gefunden wurde (44, 65, 66, 98), in anderen Fällen aber eine abnorme Zusammensetzung aufwiesen (86). Die Makroglobuline lassen sich elektrophoretisch im

Bereich der β- und γ-Globulinfraktion nachweisen (45). Sie gehen mit einer Zunahme der $\beta_{2\text{-M}}$- (β_2-Makroglobulin) Fraktion einher (21, 22). Auch das Myelomprotein ist hinsichtlich des Kohlenhydratgehaltes verschieden. Dabei gilt offenbar die Regel, daß die elektrophoretische Beweglichkeit mit zunehmendem Kohlenhydratanteil größer wird (38). Eine kohlenhydratreiche Bande im β- und γ-Globulinbereich weist auf eine Makroglobulinämie oder ein Myelom hin. Die Differenzierung gelingt zwar häufig durch die Elektrophorese, in Zweifelsfällen entscheidet aber das Ergebnis der Immunoelektrophorese oder der Analyse in der Ultrazentrifuge (45, 91). Während die Makroglobulinfraktionen keine Lipide enthalten, wurden in den Myelomfraktionen wiederholt Lipide nachgewiesen (29, 104). Es muß vorerst offen bleiben, ob es sich hierbei nicht um einen Adsorptionseffekt des Myelomproteins handelt. Chemische Analysen von Myelomfraktionen haben jedenfalls keinen Hinweis darauf erbracht, daß in diesen Paraproteinen Lipide enthalten sind.

Der Anteil der Glyko- und Lipoproteide an pathologischen Veränderungen der Serumfraktionen

Analysiert man Dysproteinämien unter dem Gesichtspunkt pathologischer Veränderungen der Glyko- und Lipoproteide, so ergeben sich für die Beurteilung der Serumverschiebungen bei den genannten Krankheitsgruppen neue Aspekte.

Die Befunde bei entzündlichen Prozessen und malignen Erkrankungen sind gleichartig. Beiden Gruppen ist die Abnahme der Albuminfraktion und die Zunahme aller Globulinfraktionen gemeinsam. Die Globulinzunahme wird durch Glykoproteide hervorgerufen und ist besonders in den α-Globulinfraktionen auffällig. Auch die Hyperglobulinämien zeichnen sich durch Zunahme einzelner glykoproteidhaltiger Fraktionen aus. Die Lipoproteide sind bei diesen Krankheitsgruppen gegenüber der Norm nicht verändert.

Völlig anderer Natur sind die pathologischen Serumveränderungen bei Lebererkrankungen. Neben einer Verminderung der Albuminfraktion findet sich eine Zunahme der β- und vor allem der γ-Globulinfraktion. Die α-Globuline sind normal oder erniedrigt. Auch hier sind die Globulinverschiebungen durch Glykoproteide verursacht. Die γ-Glykoproteide sind aber kohlenhydratreicher und treten im Gegensatz zu Befunden der erstgenannten Gruppen stärker hervor. Bemerkenswert sind die Veränderungen der Lipoproteide. Die im Albuminbereich wandernde α_1-Lipoproteidfraktion ist ebenso wie die α_2-Lipoproteidfraktion erniedrigt, die β-Lipoproteidfraktion erhöht. An den pathologischen Serumbefunden sind sowohl Glykoproteide als auch Lipoproteide beteiligt. Das gleiche gilt für das nephrotische Syndrom, wenn es auch gewisse Besonderheiten zeigt. Das Albumin ist erheblich erniedrigt, die α_2- und β-Globulinfraktionen dagegen sind erhöht. Das wesentliche Merkmal der Globulinverschiebungen ist die durch Glyko- und Lipoproteide verursachte α_2-Globulinzunahme.

Die Gegenüberstellung läßt erkennen, daß jede Verschiebung der Serumfraktionen mit einer Verminderung der Albuminfraktion einhergeht. Sie kann durch eine echte Albuminabnahme, aber auch durch erniedrigte Glyko- oder Lipoproteide verursacht sein, die durch die Proteinfärbung vom Albumin nicht abzugrenzen sind.

Dysproteinämien werden außerdem von einer Zu- oder Abnahme von Glyko- und Lipoproteiden begleitet. Alleinige Veränderungen der Glykoproteide finden sich bei entzündlichen Erkrankungen sowie bei malignen Prozessen, wo besonders die α-Glykoproteide erhöht sind. Die Ursache dieser Veränderungen ist unbekannt. Eine Abgrenzung entzündlicher Prozesse von malignen Erkrankungen ist

durch die elektrophoretische Serumanalyse nicht möglich. Die Hyperglobulinämien, die ebenfalls durch eine Zunahme von Glykoproteiden gekennzeichnet sind, können dagegen mit der Elektrophorese gut diagnostiziert werden. Für die Feststellung einer Makroglobulinämie ist die Kohlenhydratfärbung ein wertvolles Hilfsmittel, die die hier auftretende kohlenhydratreiche Bande in den sonst relativ glykoproteidarmen β- und γ-Globulinfraktionen aufdeckt. Im allgemeinen gestatten es aber die engen Beziehungen zwischen Protein- und Kohlenhydratanteilen, den Kohlenhydratanteil der einzelnen Fraktionen aus dem Proteinpherogramm zu schätzen.

Neben den Serumveränderungen, die allein durch Verschiebungen der Glykoproteide bedingt sind, ist die Dysproteinämie bei Lebererkrankungen sowohl durch pathologische Veränderungen der Glykoproteide als auch der Lipoproteide gekennzeichnet. Charakteristisch für diese Gruppe ist die Abnahme der α-Glykoproteide sowie das Auftreten relativ kohlenhydratreicher Globuline im γ-Globulinbereich. Die Lipoproteidveränderungen sind diagnostisch bedeutsam. Eine Abnahme der α_1- und α_2-Lipoproteide und eine Zunahme der β-Lipoproteidfraktion ist praktisch nur bei Lebererkrankungen festzustellen. Auch das nephrotische Syndrom geht mit Veränderungen der Glyko- und der Lipoproteide einher. Sie sind die Ursache der oft extremen α_2-Globulinvermehrung.

Die α_2-Lipoproteidzunahme kann als symptomatisch für eine Reihe pathologischer Serumverschiebungen gelten, wie sie bei Leberepithelverfettung, Arteriosklerose, Hyperlipämie und auch beim nephrotischen Syndrom beobachtet werden, und die als Zeichen einer Fett-Transportstörung zu werten sind. Die Serumlipoproteide liefern in diesen Fällen

wichtige Informationen für die Diagnose, die durch das Proteinpherogramm allein nicht zu erhalten sind.

Richtlinien für die klinische Diagnostik

Im Rahmen der klinischen Diagnostik können auf Grund bisheriger Erfahrungen und der vorliegenden Untersuchungsergebnisse gewisse Richtlinien für die Beurteilung pathologischer Pherogramme aufgestellt werden.

Für jedes Laboratorium sollten Normalwerte für die Serumfraktionen festgelegt werden, die die Fehlerbreite der Methode und die biologische Streuung berücksichtigen, und die als Bezugswerte für die Beurteilung pathologischer Pherogramme dienen. Abweichungen von diesen Normalwerten sind um so eher als pathologisch anzusehen, je mehr sie sich den Daten nähern, die als Richtwerte für die wichtigsten Gruppen pathologischer Serumveränderungen ermittelt worden sind (entzündliche Erkrankungen und maligne Prozesse, Hepatitis und Leberzirrhose, das nephrotische Syndrom, Hyperglobulinämien). Dabei ist das Verhalten aller Fraktionen zu berücksichtigen.

Die Verminderung der Albuminfraktion ist ein ubiquitär anzutreffendes Phänomen. Sie kann durch eine Abnahme von Glyko- oder Lipoproteiden mitverursacht sein, die ebenfalls in dieser Zone wandern und mit der Kohlenhydrat- oder Lipidfärbung nachzuweisen sind. Eine erniedrigte oder fehlende α_1-Lipoproteidfraktion ist bei schweren Leberparenchymschäden anzutreffen. Erhöhte Werte für alle Globulinfraktionen werden bei entzündlichen Erkrankungen und bei malignen Prozessen angetroffen, an der Globulinzunahme sind besonders die α-Globuline beteiligt. Eine außerordentlich hohe α_2-Fraktion und niedrige Albuminwerte sind charakteristisch für das nephrotische Syndrom. Erhöhte α_2- und β-

Globulinfraktionen können Begleiterscheinungen von Fett-Transportstörungen sein, die mit der Lipidelektrophorese nachzuweisen sind (Dünnschicht-Elektrophorese auf Stärke, Lipidfärbung des Papierabdruckes). Niedrige α-Globulinwerte bei erhöhter β- und γ-Fraktion weisen auf eine Leberparenchymschädigung hin. Eine stärkere Globulinzunahme findet sich bei chronischen Entzündungsprozessen sowie bei chronischen Leberparenchymschäden. Eine auffällige Fraktion im β/γ-Globulinbereich weist auf eine Hyperglobulinämie (Myelom, Makroglobulinämie) hin, die durch eine Kohlenhydratfärbung und vor allem durch die Immunoelektrophorese zu sichern ist.

Eine Bestimmung der Glykoproteide ist im allgemeinen entbehrlich. Da zwischen den Protein- und Kohlenhydratanteilen der Globulinfraktionen eine enge Korrelation besteht, kann der Anteil der Glykoproteide an den pathologischen Serumveränderungen geschätzt werden. Dagegen ist die Bestimmung der Lipoproteide in vielen Fällen deshalb erforderlich, weil Lipoproteidveränderungen aus dem Proteinpherogramm allein nur vermutet, nicht aber bewiesen werden können. Bei Lebererkrankungen und dem nephrotischen Syndrom ist ihre Bestimmung ein wertvoller Hinweis sowohl für die Diagnostik als auch für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes, für die Feststellung von Fett-Transportstörungen ist sie unentbehrlich.

Zusammenfassung

An einem größeren kasuistischen Material, das die wichtigsten Gruppen pathologischer Serumveränderungen umfaßt, wurden teilweise unter Anwendung spezieller Methoden die Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidanteile der elektrophoretisch getrennten Serumfraktionen bestimmt. Die Abgrenzung

pathologischer Befunde erfolgte nach den Regeln statistischer Prüfverfahren. In Ergänzung hierzu wurde untersucht, ob und inwieweit eine Korrelation zwischen den Proteinanteilen einerseits und den Kohlenhydrat- und Lipidanteilen andererseits besteht, die den Schluß erlaubt, daß es sich hierbei um Glyko- oder Lipoproteide handelt, die an den pathologischen Veränderungen der Serumfraktionen beteiligt sind.

Die Gruppen der entzündlichen Erkrankungen und malignen Prozesse weisen prinzipiell die gleichen pathologischen Serumveränderungen auf. Sie sind durch eine Albuminabnahme und eine Zunahme aller Globulinfraktionen gekennzeichnet. Die Verminderung der Albuminfraktion ist teilweise durch eine Verminderung der Glykoproteide und Lipoproteide bedingt, die die gleiche Wanderungsgeschwindigkeit wie das Albumin besitzen und die mit der Proteinfärbung nicht darzustellen sind. Die Globulinzunahme ist allein durch Glykoproteide verursacht. An ihnen sind besonders die glykoproteidreichen α-Globulinfraktionen beteiligt.

Lebererkrankungen gehen mit einer Albuminabnahme und einer β- und γ-Globulinzunahme einher. Die niedrigen Werte für die Albuminfraktion sind hier teilweise auf die verminderte oder fehlende α_1-Lipoproteidfraktion zu beziehen, die in der Albuminfraktion mitwandert. Die oft erniedrigten α-Globulinwerte beruhen auf einer Verminderung ihrer Glyko- und Lipoproteidanteile. Die β-Globulinzunahme ist durch Lipoproteide und der γ-Globulinanstieg durch Glykoproteide verursacht. Die Leberepithelverfettung zeichnet sich durch eine Zunahme der α_2-Lipoproteidfraktion aus und entspricht somit einem Befund, wie er auch bei Fett-Transportstörungen zu erheben ist. — Niedrige Albuminwerte und eine hohe α_2-Globulinfraktion, die durch einen Albu-

minverlust und den Anstieg von Glyko- und Lipoproteiden bedingt sind, kennzeichnen das nephrotische Syndrom. — Die Hyperglobulinämien zeichnen sich durch kohlenhydratreiche Banden im β/γ-Bereich aus. — Die Ursachen dieser pathologischen Serumveränderungen werden im einzelnen diskutiert.

Abgesehen von diesen für die Charakterisierung der Dysproteinämien wichtigen Resultate ergeben die mitgeteilten Ergebisse neue Gesichtspunkte für die Klassifizierung pathologischer Befunde. Manche Globulinverschiebungen gehen allein mit Veränderungen der Glykoproteide einher, so führen die entzündlichen Erkrankungen zu charakteristischen Verschiebungen der Serumglyko- und Lipoproteide. Das gleiche gilt für das nephrotische Syndrom, jedoch sind die Veränderungen hier anderer Natur. Sie zeigen gewisse Parallelen zu den Befunden, wie sie bei Fett-Transportstörungen beobachtet werden, für die eine Zunahme besonders der α_2-Lipoproteidfraktion wesentlich ist.

Für die klinische Diagnostik ist die Bestimmung der Glykoproteide entbehrlich, da Protein- und Kohlenhydratanteil eng miteinander korrelieren und somit der Glykoproteidgehalt einer Fraktion aus dem Proteinanteil geschätzt werden kann. Dagegen liefert die Lipidelektrophorese wertvolle Informationen für die Beurteilung der Leberfunktion, die aus dem Proteinpherogramm allein nicht zu erhalten sind. Sie gestatten auch die Feststellung von Fett-Transportstörungen, die unabhängig von pathologischen Serumveränderungen bestehen können.

Literatur

(1) Antweiler, H. J.: Die quantitative Elektrophorese in der Medizin Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957. — (2) Baker, S. P., H. Levine, L. Turen und A. Dubin: Proc. Soc. exp. Biol. **99:** 670 (1958). — (3) Bargob, I., H. Cleve und F. Hartmann: Dtsch. Arch. Klin. Med. 204, 708 (1958). — (4) Benhamou, E., J. Puglièse, P. Amouch und J. C. Chiche: Presse med. **63:** 441 (1955). — (5) Bennhold, H., H. Peters und E. Roth: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **60:** 630 (1954). — (6) Bennhold,

H.: Kongenitale Defektdysproteinämien Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **62:** 657 (1956). — (7) Berg, G.: Verh. dtsch. Ges. Verd. und Stoffwechselkr. **18:** 269 (1956). — (8) Berg, G.: Klin. Wschr. 1959: 1122. — (9) Berg, G.: Medizin und Ernährung **1960:** 9, 1. — (10) Berg, G.: Fette, Seifen, Anstrichmittel **63:** 329 (1961). — (11) Berg, G.: Das Serumeiweißbild bei Lebererkrankungen (Elektrophorese und Labilitätsproben) Vortr. geh. 2. gastroenterologischer Fortbildungskurs 10.—12. Nov. 1961, Erlangen (im Druck). — (12) Berg, G. und G. Finger: Med. Welt 1961: 2521. — (13) Berg, G., E. Roller u. H. Leisle: Gastroenterologia **95:** 88 (1961). — (14) Berg, G., F. Scheiffarth, H. Götz und H. Schön: Bluteiweiß in N. Henning Klin. Laboratoriumsdiagnostik. München und Berlin 1960. — (15) Berg, G. und H. Schön: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. **65:** 715 (1959). — (16) Berg, G. und H. Schön: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. **67** (1961). — (17) Berg, G., L. R. Trabulsi und F. Scheiffarth: Klin. Wschr. 1958: 202. — (18) Bergstermann, H.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. **59:** 495 (1953). — (19) Bergstermann, H.: Ergebnisse d. inn. Med. und Kinderheilkunde. Neue Folge **7,** 1 (1956). — (20) Blix, G. und S. Gardell: „Muxopolysaccharide und Glycoproteide": in Hoppe-Seyler, Thierfelder Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. Bausteine des Tierkörpers II/1. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960. — (21) Burtin, P., L. Hartmann, J. Heremanns, J. J. Scheidegger, F. Westendorp-Boerma, R. Wieme, Ch. Wunderly, R. Fauvert und P. Grabar: Rev. franc. clin. biol. **2:** 161 (1957). — (22) Burtin, P.: Protides of the Biological Fluids. Amsterdam-London-New York-Princeton 1958: 178. — (23) Byers, S. O., M. Friedmann and F. Michaelis: J. biol. Chem. **184:** 71 (1950). — (24) Byers, S. O. and M. Friedmann: Amer. J. Physiol. **168:** 138 (1952). — (25) Byers, S. O., M. Friedmann, W. Briggs und B. Gunning: J. exp. Med. **97:** 511 (1953). — (26) Connor, W. E. and J. W. Eckstein: J. clin. Invest. **38:** 1746 (1959). — (27) Dietrich, F.: Hoppe-Seylers Z. **302:** 227 (1955). — (28) Dittmer, A.: Papierelektrophorese. Grundlagen-Methodik-Klinik Jena 1961. — (29) Frank, K.: Dtsch. Arch. klin. Med. **206:** 382 (1960). — (30) Franken, F. H. und E. Klein: Dtsch. med. Wschr. 1955: 1074. — (31) Franken, F. H.: Z. klin. Med. **153:** 542 (1956). — (32) Friedmann, M. und S. O. Byers: Proc. Soc. exp. Biol. **78:** 528 (1951). — (33) Grabar, P. and C. Williams: Biochim. biophysica Acta **10:** 193 (1953). — (34) Grassmann, W. und K. Hannig: Naturwiss. **37:** 496 (1950). —(35) Grassmann, W., K. Hannig und M. Knedel: Dtsch. med. Wschr. 1951: 333. — (36) Grassmann, W. und K. Hannig: Hoppe-Seylers Z. **290,** 1 (1952); Klin. Wschr. 1954: 838. — (37) Gromotka, R.: Pathologie und Klinik der Leberverfettung Vortr. geh. 2. gastroenterologischer Fortbildungskurs 10.—12. Nov. 1961 Erlangen (im Druck). — (38) Grönwall, A.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **66:** 449 (1960). — (39) Hannig, K.: „Papierelektrophorese in der Eiweißchemie" in Hoppe-Seyler/Thierfelder Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. Bausteine des Tierkörpers II. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960. — (40) Hartmann, F. und K. Steinbach: Dtsch. Arch. klin. Med. **197:** 568 (1959). — (41) Heide, K., H. Haupt und R. Schmidtberger: Behringwerk-Mitteilungen **37:** 29 (1959). — (42) Hooft, C., C. Vandenberghen and M. van Belle: Rev. belge Path. **25:** 167 (1956). — (43) Hotchkiss, R. D.: Arch. Biochem. **16:** 131 (1948). — (44) Isliker, H.: Helvet. med. acta **25:** 415 (1958). — (45) Janke, K. und W. Scholten: Die Bluteiweißkörper in der Ultrazentrifuge Sedimentation-Flotation. Stuttgart 1960. — (46) Kellen, T.: Wien. Klin. Wschr. **73:** 442 (1961). — (47) Klein, E. und F. H. Franken: Dtsch. med. Wschr. 1955: 44. — (48) Knedel, M.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **61:** 277 (1955). — (49) Knedel, M. und F. Sperl: Blut **5:** 65 (1959). — (50) Knorr, D. und I. E. Wehrheim: Z. Kinderheilkunde **85:** 308 (1961). — (51) Koiw, E. und A. Grönwall: Scand. J. clin. Lab. Invest. **4:** 244 (1952). — (52) Küchenmeister, H. u. K. D. Voigt: Dtsch. Arch. klin. Med. **201:** 1 (1954). — (53) Kuhns, W. J. and J. Crittenden: J. Lab. Clin. Med. **46:** 398 (1955). — (54) Kunkel, H. G. u. R. J. Slater: J. clin. Invest. **31:** 677 (1952). — (55) Kunkel, H. G. u. R. J. Slater: Proc. Soc. exp. Biol. Med. **80:** 42 (1952). — (56) Kunkel, H. G. u. R. Trautmann: J. clin. Invest. **33:** 641 (1956). — (57) Linder, A.: Statistische Methoden Basel 1951. — (58) Lever, W. F.: Hautarzt **4:** 426 (1953). — (59) Lindgren, F. T. and A. V. Nichols: „Structure and Function of Human Serum Lipoproteins" in F. W. Puntnam. The Klasma Proteins New York and London 1960. — (60) Longsworth, L. G.,

T. Schedlovsky und D. A. Mc Innes: J. of Exp. Med. **70:** 399 (1939). — (61) Mackay, J. R., W. Volwiler and P. D. Goldsworthy: J. clin. Invest. **33:** 855 (1954). — (62) Man, E. B., B. L. Kartin, S. H. Durlacher and J. P. Peters: J. clin. Invest. **24:** 623 (1945). — (63) Marner, I. L.: Scand. J. clin. Lab. Invest. **7,** Suppl. 21 (1955). — (64) McManus, J. F.: Nature (London) **158:** 202 (1946). — (65) Müller-Eberhard, H. J. und H. G. Kunkel: Clin. chim. acta **4:** 252 (1959). — (66) Müller-Eberhard, H. J. und H. G. Kunkel: Exper. Med. **104:** 253 (1956). — (67) Nikkilä, E.: Scand. J. clin. Lab. Invest. **5** Suppl. 8 (1953). — (68) Nys, A.: Rev. belge Path. **23:** 329 (1953). — (69) Olson, R. E.: Diabetes **7:** 202 (1958). — (70) Owen, T. A., U. R. Machsy and C. Got: Brit. Med. J. 1959: 1454. — (71) Pendl, I. und K. Felix: „Eiweiß, deskriptiver Teil" in Hoppe-Seyler, Thierfelder, Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. Bausteine des Tierkörpers II/1. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960. — (72) Pezold, F. A.: Dtsch. Arch. klin. Med. **204:** 162 (1957). — (73) Pezold, F. A.: Dtsch. Arch. klin. Med. **205:** 640 (1959). — (74) Pezold, F. A.: Verh. d. Dtsch. Ges. inn. Med. **66:** 427 (1960). — (75) Pezold, F. A.: Lipide und Lipoproteide im Blutplasma Berlin, Göttingen, Heidelberg 1961. — (76) Pieper, J. und H. Molinski: Klin. Wschr. **32:** 985 (1954). — (77) Puls, W. und L. Fiedler: Clin. Chim. Acta **1:** 348 (1956). — (78) Puls, W. und K. H. Albaum: Clin. Chim. Acta **1:** 287 (1956). — (79) Riva, G.: Das Serumeiweißbild, Bern und Stuttgart 1957. — (80) Roller, E., G. Berg und F. Scheiffarth: Clin. Chim. Acta **5:** 695 (1960). — (81) Seckfort, H., W. Bussany-Caspari und E. Andres: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. **63:** 309 (1957). — (82) Seckfort, H., W. Bussany-Caspari und E. Andres: Klin. Wschr. 1957: 980. — (83) Shetlar, C. L., V. Richmond and M. R. Everett: Cancer Res. 10: 681 (1950). — (84) Sonnet, J.: 1er Colloque du Laboratoire des l'Hôspital Saint-Jean à Bruges, Union chimique belge S. A., 1953, 63. — (85) Südhof, H.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. **66:** 685 (1960). — (86) Südhof, H. und H. Kellner: Physiologische und klinische Bedeutung kohlenhydrathaltiger Körperstoffe. S. Karger, Basel — New York 1957. — (87) Füdhof, H. I. M. Thuma und H. Kruppa: Klin. Wschr. 1959: 1181. — (88) Swahn, B.: Scand. J. clin. Invest. **4:** 98 (1952). — (89) Swahn, B.: Scand. J. clin. Lab. Invest. **5,** Suppl. 9 (1953). — (90) Scheiffarth, F., G. Berg und H. Götz: Die Papierelektrophorese in Klinik und Praxis. München und Berlin 1962 (im Druck). — (91) Scheiffarth, F. und H. Götz: Int. Arch. Allergy **16:** 61 (1959). — (92) Scheiffarth, F., H. Götz und F. Czagany: Med. Welt 1961: 1449. — (93) Scheiffarth, F., H. Götz und H. Knopff: Acta haemat. **26:** 169 (1961). — (94) Schettler, G., F. Dietrich, M. Eggstein und H. Jobst: Klin. Wschr. 1957: 268. — (95) Schettler, G., M. Eggstein und F. Dietrich: Kin. Wschr. 1956: 684. — (96) Schettler, G., F. Dietrich und M. Eggstein: Verh. Dtsch. Ges. Kreislauf-Forsch. **21:** 124 (1955). — (97) Schultze, H. E., I. Göllner, K. Heide, M. Schönberger und G. Schwick: Z. Naturforschg. **106:** 463 (1955). — (98) Schultze, H. E. und K. Heide: Der neueste Stand der Plasmaproteinforschung Medizinische Grundlagenforschung III, Stuttgart 1960. — (99) Schultze, H. E. und G. Schwick: Behringwerke-Mitteilungen **33:** 11 (1957). — (100) Schultze, H. E. und G. Schwick: Behringwerke-Mitteilungen **35:** 57 (1958). — (101) Schultze, H. E., R. Schmidtberger und H. Haupt: Biochem. Z. **329:** 490 (1950). — (102) Tayeau, F.: C. r. Soc. Biol. (Paris) **137:** 239 (1943). — (103) Weicker, H.: Ärztl. Wschr. 1955: 1057. — (104) Weicker, H. und I. Weicker: Klin. Wschr. 1955: 1028. — (105) Winzler, R. H.: Glycoproteins in F. W. Putnam. The Plasma Proteins New York and London 1960. — (106) Wuhrmann, F. und Ch. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen, Basel 1952. — (107) Wunderly, Ch. und S. Piller: Klin. Wschr. **32:** 425 (1954). — (108) Wüst, H., G. Berg und H. Schön: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. **22:** 216 (1960).

Copyright by F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart. — Der Verlag behält sich alle Rechte, besonders die des Nachdruckes, der Vervielfältigung und der Übersetzung vor.